

POLITECNICO DI MILANO

Scuola di Ingegneria dei Sistemi

Corso di Laurea Specialistica in Ingegneria Biomedica



**STUDIO DI UN SISTEMA PER INFUSIONE CONTINUA DI
FARMACI IN PAZIENTI NEONATALI**

Relatore: Prof. Ing. Giancarlo Pennati

Correlatore: Dott. Ing. Elena Bianchi

Dott. Ing. Francesca Nason

Tesi di Laurea di:

Virginia Turner

724670

Anno Accademico 2010-2011

Ringraziamenti

Un sincero ringraziamento al Prof. Pennati, per la sua disponibilità, per il suo buon umore, per avermi insegnato ogni giorno con pazienza la disciplina ingegneristica in modo chiaro e lineare, descrivendomi le leggi alla base dei fenomeni fisici con esempi semplici presi dalla vita di tutti i giorni.

Un grazie ai medici e agli infermieri del Reparto di Patologia Neonatale dell'Ospedale A. Manzoni di Lecco per la disponibilità dimostrata.

Un profondo ringraziamento a Elena, per avermi seguito, aiutato e spronato nel punto più critico della tesi, insegnandomi ad affrontare con determinazione i compiti da svolgere.

Un grazie speciale a Francesca, per la sua pazienza, totale disponibilità, precisione, competenza, gentilezza, incoraggiamento, per il suo aiuto e sostegno nell'ultima fase della tesi.

Un immenso grazie alla mamma, che mi ha sostenuto come nessun altro nel mio percorso formativo, spronandomi quando necessario e tirandomi su nei momenti difficili!

Un immenso grazie al papà, che mi ha insegnato a "digrignare i denti" e coccolato alla fine di ogni esame!

Un grazie alla mia Ciore, per avermi tenuto ore e ore al telefono per fare pausa, per spronarmi e sdrammatizzare!

Un enorme ringraziamento al mio moroso Dani, che, oltre al supporto tecnico, mi ha sostenuto, incoraggiato e coccolato in ogni modo possibile immaginabile!

Grazie alla mia Benny, per le giornate in biblioteca a studiare insieme, per i cappuccini da Venerdì e tutte le pause merenda.

Grazie a tutti i componenti del LaBS, per aver creato un ambiente sereno e piacevole dove imparare sempre nuove cose e rilassarsi insieme nei momenti di svago. In particolare un grazie ai miei amici di tesi e non, con i quali è stato un piacere affrontare le sfide scolastiche di tutti i giorni: Marta/Pinky, Laura, Gg, Leti, Dani, Claudia, Simo, Fra Bello, Franz, Fra Vanoli, Alice, Lorenzo.

INDICE

Sommario	I
Abstract.....	XIII
Introduzione.....	1

STATO DELL'ARTE DEI SISTEMI DI INFUSIONE CONTINUA

1.1 Introduzione.....	3
1.1.1 La docking-station e le pompe.....	4
1.1.2 I tubi e le siringhe	5
1.1.3 I connettori.....	6
1.1.4 Il catetere.....	9
1.2 Problematiche associate al sistema di infusione.....	9
1.3 Stato dell'arte: descrizione delle cause dei malfunzionamenti della linea di infusione.....	13
1.3.1 Compliance delle siringhe e dei tubi di estensione.....	13
1.3.2 Spostamento verticale della pompa a siringa.....	18
1.3.3 I connettori.....	27

PROVE SPERIMENTALI SULLA POMPA A SIRINGA E SUL TUBO DI ESTENSIONE

2.1 Introduzione.....	37
2.2 Prove sperimentali sulla pompa a siringa.....	37
2.2.1 Set-up sperimentale.....	39
2.2.2 Risultati.....	40
2.3 Prove sperimentali sul tubo di estensione	45

2.3.1 Set-up sperimentale.....	46
2.3.2 Risultati	47

***ANALISI COMPUTAZIONALE DEL TRASPORTO DI FARMACONEL
TUBO DI INGRESSO DEL CONNETTORE***

3.1 Introduzione.....	50
3.2 Il connettore.....	51
3.3 Il tubo di ingresso	53
3.4 Analisi del trasporto di farmaco	54
3.5 Modello computazionale	61
3.5.1 Creazione della griglia di calcolo	63
3.5.2 Analisi di sensitività spaziale della griglia di calcolo.....	65
3.5.3 Condizioni al contorno.....	68
3.5.3.1 Simulazione fluidodinamica	68
3.5.3.2 Simulazione del trasporto.....	68
3.5.4 Risultati: dinamica del trasporto di farmaco nel tubo di ingresso	69
3.6 Conclusioni.....	77

***ANALISI COMPUTAZIONALE DEL TRASPORTO DI FARMACO
NELLA CAMERA DI MISCELAMENTO DEL CONNETTORE E NEL
CATETERE***

4.1 Introduzione.....	79
4.2 Geometria della camera di miscelamento.....	79
4.3 Analisi del trasporto di un farmaco nella camera di miscelamento.....	81
4.4 Modello computazionale	84
4.4.1 Creazione della griglia di calcolo	85
4.4.2 Analisi di sensitività spaziale della griglia di calcolo.....	87
4.4.3 Simulazioni fluidodinamiche con una sola portata in ingresso	89
4.4.3.1 Condizioni al contorno.....	90
4.4.3.2 Risultati	91
4.4.4 Simulazioni fluidodinamiche della parenterale e di un farmaco	95
4.4.4.1 Condizioni al contorno.....	96

4.4.4.2 Risultati	96
4.4.5 Modello computazionale del trasporto nella camera di miscelamento	97
4.4.5.1 Condizioni al contorno	98
4.4.5.2 Risultati	100
4.4.5.3 Conclusioni	113
4.5 Il catetere	115
4.6 Geometria del catetere	116
4.7 Modello computazionale	118
4.7.1 Creazione della griglia di calcolo	118
4.7.2 Modello computazionale del trasporto nel catetere	119
4.7.2.1 Condizioni al contorno	120
4.7.2.2 Risultati	121
4.8 Conclusioni	124
4.9 Analisi preliminare della geometria del connettore modificata	126

CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

5.1 Conclusioni	132
5.2 Sviluppi futuri	134
Appendice	136
Bibliografia	143

SOMMARIO

Introduzione

I reparti di terapia intensiva neonatale ospitano pazienti neonati, spesso nati prematuri, che si trovano in condizioni critiche e necessitano quindi di farmaci sedativi, analgesici, vasoattivi o inotropici, infusi attraverso un catetere venoso centrale [1].

La somministrazione continua, precisa, controllata e prolungata nel tempo è essenziale per mantenere la stabilità emodinamica e ottenere gli effetti desiderati a seguito di un'infusione [12]. Il sistema di infusione è costituito da una o più pompe a siringa per la somministrazione continua di farmaci, una pompa peristaltica che infonde i principi nutritivi di cui il paziente necessita, e tubi di estensione che collegano le siringhe ad un connettore a vie multiple. Il connettore consente di somministrare più farmaci attraverso un solo accesso via catetere venoso (figura A).

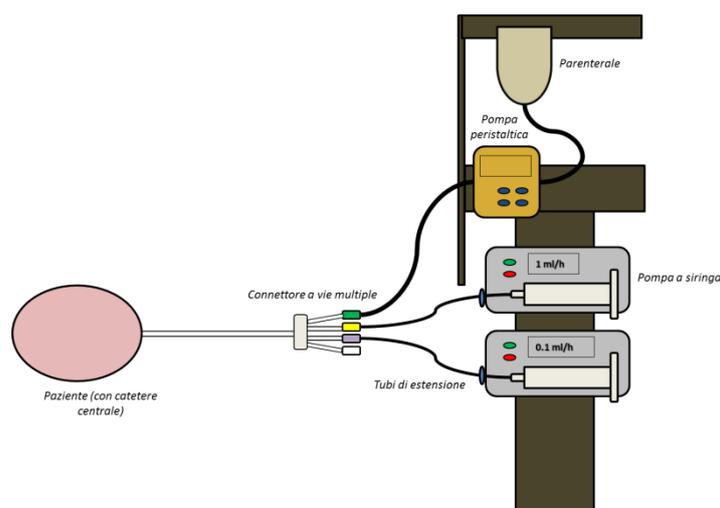


Figura A – Linea di infusione di farmaci e principi nutritivi al paziente.

Il sistema descritto risulta essere di semplice utilizzo, tuttavia diversi clinici hanno osservato effetti indesiderati sul paziente durante le infusioni, tra cui ritardi nei tempi di somministrazione e boli di farmaci improvvisi e inaspettati [1, 2]. Quanto dunque effettivamente stabile e continua è l'infusione di farmaci? Gli inaspettati fenomeni che si verificano durante la somministrazione di farmaci fanno sì che quella che i clinici credono una "somministrazione continua" sia invece variabile o occasionalmente intermittente. In letteratura non esistono casistiche e analisi sistematiche relative ai malfunzionamenti osservati nella pratica clinica. Tuttavia le problematiche sembrano essere causate dalle basse portate con cui i farmaci vengono infusi, generalmente in un range variabile da 0.1 ml/h a qualche ml/h, nonché da fenomeni transitori, ad esempio a seguito dell'accensione o dello spostamento delle pompe a siringa della linea di infusione [12].

Nell'ambito di questo lavoro di tesi si sono analizzati i componenti della linea di infusione utilizzati nel reparto di Patologia Neonatale dell'ospedale A. Manzoni di Lecco, con il quale il Laboratorio di Meccanica delle Strutture Biologiche (LaBS) del Politecnico di Milano collabora. L'obiettivo della tesi consiste dunque nell'analisi delle problematiche associate al sistema di infusione che contribuiscono al verificarsi di ritardi nella somministrazione accertati dal personale medico. La stima del tempo necessario affinché un farmaco entri nel circolo del paziente e dia quindi un effetto viene effettuata con la seguente espressione:

$$\tau = \frac{V}{Q_P + Q_D}$$

dove V è il volume di priming dei dispositivi, Q_P è la portata della soluzione parenterale e Q_D la portata di farmaco. Questa relazione si basa sull'ipotesi che tutto il volume di priming dei dispositivi sia attraversato dalla somma delle due portate. Nella realtà, esistono parti della linea di infusione attraversate solo dalla portata di farmaco o di parenterale. Questa approssimazione, oltre a diversi fattori che influenzano il trasporto del farmaco descritti nel presente lavoro, si dimostra essere in parte causa dei ritardi di somministrazione osservati dai medici.

Nell'ambito della tesi, è stato innanzitutto verificato il corretto funzionamento della pompa a siringa: attraverso misure sperimentali sull'infusione di un fluido in funzione del tempo si è valutata la performance della pompa in diverse condizioni di utilizzo. Inoltre, è stata valutata la compliance dei tubi di estensione: è stato realizzato un semplice set-up sperimentale per la misura della compliance del tubo di estensione comunemente utilizzato

nel reparto di patologia neonatale. E' stato quindi valutato, tramite modelli numerici, il trasporto del farmaco e della soluzione parenterale all'interno del connettore nel quale confluiscono le diverse linee, e che raggiunge poi il paziente tramite il catetere venoso. In particolare, sono state effettuate simulazioni fluidodinamiche al fine di studiare il campo di moto all'interno del connettore e, simulazioni del trasporto per valutare il tempo necessario al raggiungimento dell'uscita del connettore da parte del farmaco. Infine, è stata condotta un'analisi computazionale sul catetere per valutare la tempistica di attraversamento del farmaco.

Materiali e metodi

Prove sperimentali

Le prove sperimentali sulla pompa a siringa sono state condotte su un dispositivo attualmente utilizzato nel reparto di patologia neonatale dell'ospedale A. Manzoni di Lecco (Asena™ CC, Alaris® Medical System).

Il set-up utilizzato per le prove è composto dalla pompa a siringa, nella quale è alloggiata la siringa, collegata attraverso attacco Luer al tubo di estensione. L'estremità del tubo non collegata alla siringa è stata inserita in un contenitore di plastica posto su una bilancia per misurare il volume di liquido uscente durante la prova. Al fine di evitare l'evaporazione, il contenitore è stato chiuso con un tappo a meno del lume lasciato per l'inserimento del tubo. Si sono utilizzate per le prove due differenti siringhe, con un volume di 10 ml e 50 ml. Sono state scelte alcune portate significative all'interno del range identificato in letteratura per gli esperimenti in vitro [27].

Per quanto riguarda le misure di compliance sul tubo di estensione (REF G30402C, Cardinal Health Asena™ syringe pump) si sono utilizzati una siringa con un volume pari a un millilitro, un capillare graduato in vetro e un rubinetto a tre vie: il tubo è stato riempito di acqua distillata e collegato ad una sua estremità al rubinetto a tre vie, mentre l'altra è stata occlusa con una clamp. Il capillare in vetro è stato connesso verticalmente ad un'uscita del rubinetto a tre vie, e la rimanente estremità del rubinetto è stata collegata alla siringa.

Analisi computazionali

Per lo studio del trasporto del farmaco attraverso i dispositivi che compongono la linea di infusione a valle del tubo di estensione, ovvero il connettore e il catetere, si è utilizzato un approccio computazionale. Le analisi sono state condotte sul connettore "Set di estensione a 4 vie con 3 valvole antireflusso e valvola Smartsite[®]" (REF MFX2243E, Alaris[®] Medical System), collegato al Catetere per Arteria/Vena ombelicale (Kendall Argyle[™]). Si è deciso di studiare il caso particolare in cui il connettore sia utilizzato per somministrare contemporaneamente la soluzione parenterale e un farmaco. Il dominio di calcolo è stato suddiviso in 3 sotto-domini (figura B). Per quanto riguarda il primo dominio, costituito dai tubi di ingresso per i farmaci e la parenterale, è stato studiato il trasporto del farmaco attraverso il tubo di ingresso, direttamente collegato alla pompa a siringa tramite il tubo di estensione. Il secondo dominio, definito "camera di miscelamento", è costituito da una zona in cui il farmaco e la parenterale provenienti da due tubi di ingresso si uniscono. Infine, il terzo dominio (3°, figura B) è costituito dal catetere che viene inserito al paziente e collegato al connettore tramite attacco luer-lock.

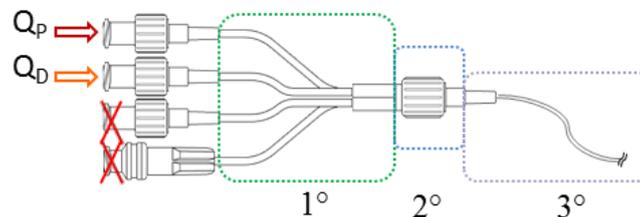


Figura B – Suddivisione del sistema in sottodomini per la modellizzazione numerica. 1° dominio: tubi di ingresso del connettore per il farmaco e la parenterale; 2° dominio: camera di miscelamento del connettore; 3° dominio: catetere venoso. Configurazione utilizzata: un ingresso è collegato alla linea di infusione che somministra la parenterale, con portata Q_P ; un altro ingresso è collegato alla pompa che somministra il farmaco, con portata Q_D . I rimanenti ingressi sono chiusi con tappi.

La scelta di suddividere il dominio di calcolo in tre sotto-domini è dettata principalmente dall'onere computazionale, ma anche dalla possibilità di sfruttare la presenza di simmetrie nella geometria, al fine di ottimizzare i tempi di calcolo.

Per le analisi computazionali si è deciso di utilizzare il codice commerciale Fluent (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA).

L'analisi fluidodinamica è stata effettuata in regime stazionario in quanto il transitorio fluidodinamico è trascurabile rispetto a quello diffusivo.

Inoltre, poichè il farmaco è somministrato diluito in soluzione acquosa, la soluzione di farmaco trasportata non influenza la risoluzione dell'equazione di Navier-Stokes. Pertanto è stato possibile utilizzare un approccio disaccoppiato, risolvendo dapprima l'equazione di Navier-Stokes e successivamente l'equazione del trasporto, sulla base del campo di moto precedentemente calcolato.

Per quanto riguarda il tubo di ingresso, data la simmetria del problema, è stato possibile adottare un modello assialsimmetrico bidimensionale. La geometria del tubo è stata ricostruita in Icem (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA) e la griglia di calcolo generata con $3 \cdot 10^3$ elementi rettangolari. Per quanto riguarda la camera di miscelamento, la geometria tridimensionale è stata ricostruita in Rhinoceros (Robert McNeel & Associates), e mostrata in figura C. Data la simmetria della geometria, le analisi computazionali relative alla camera di miscelamento sono state condotte su metà dominio.

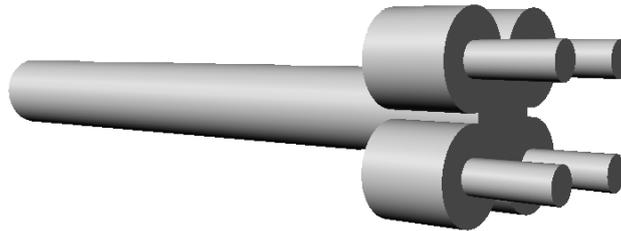


Figura C – Disegno della camera di miscelamento in vista prospettica.

Per quanto riguarda la griglia di calcolo, si è deciso di utilizzare una mesh ad elementi esaedrici: considerando che la geometria del connettore è costituita da un assemblaggio di cilindri e tronchi di coni, essa si presta ad essere suddivisa in sotto-domini di calcolo che consentano la generazione di una griglia di elementi esaedrici che, a parità di altri fattori, consente di ottenere una soluzione più accurata e riduce i tempi necessari al calcolo della soluzione. La griglia è stata realizzata in Icem, attraverso la creazione di “blocchi” costruiti interattivamente, adattati a seconda della geometria e sfruttando la tecnica dell’”O-grid”, che consente in modo semplice di ottenere mesh mappate e molto regolari su cilindri. Il numero degli elementi della camera di miscelamento risulta pari a $4 \cdot 10^6$.

L'ultimo dominio analizzato è il catetere. Per garantire continuità tra la griglia di calcolo ottenuta per le simulazioni computazionali della camera di miscelamento e del catetere, si è imposta per la superficie di ingresso del catetere la stessa griglia della superficie di uscita del connettore. Anche la griglia di calcolo del catetere dunque è costituita da elementi esaedrici ed è stata realizzata attraverso l'utilizzo della strategia di "blocking" e della tecnica dell'O-grid. Il numero degli elementi è pari a $7.5 \cdot 10^6$.

Al fine di valutare l'indipendenza della soluzione dalla griglia di calcolo, è stata effettuata un'analisi di sensitività su tutti i domini computazionali.

Le prime analisi numeriche sono state condotte sul tubo di ingresso del connettore. Per la simulazione fluidodinamica, è stata imposta una portata pari a 0.1 ml/h, mentre per la simulazione del trasporto è stato imposto in ingresso un profilo di concentrazione di farmaco piatto, espresso come frazione in massa, pari a 1, costante lungo il raggio. In uscita è stata imposta una concentrazione di farmaco nulla, assumendo che il farmaco che raggiunge l'uscita del tubo e quindi la camera di miscelamento, venga istantaneamente trasportato verso l'uscita dell'intero connettore. Per le pareti del tubo, assunte rigide, si è imposta la condizione di no-slip. Le simulazioni sul tubo di ingresso consentono in primo luogo di valutare il tempo di attraversamento del primo dominio del connettore; inoltre permettono di estrarre i profili di concentrazione, tempo-varianti, all'uscita del tubo analizzato. Questi profili rappresentano la condizione di ingresso per la simulazione del trasporto nel secondo dominio del connettore. Da simulazioni fluidodinamiche esplorative realizzate sull'intero dominio della camera di miscelamento si è osservato che il campo di moto all'interno della camera di miscelamento è indipendente dall'accesso scelto per il farmaco rispetto a quello della soluzione parenterale. Pertanto, per la simulazione relativa alla dinamica del trasporto di farmaco, sono stati scelti ingressi in posizioni opposte al fine di sfruttare la simmetria del dispositivo. Per la simulazione fluidodinamica in regime stazionario è stato imposto un profilo di velocità parabolico, definito con una funzione, con velocità massima di 0.01015 m/s per l'ingresso della parenterale e 0.0001015 m/s per l'ingresso del farmaco. Le velocità qui riportate corrispondono ad una portata volumetrica di 10 ml/h e 0.1 ml/h rispettivamente per la soluzione parenterale e per il farmaco. Per la simulazione del trasporto, all'ingresso della parenterale è stato imposto un valore di concentrazione di farmaco pari a 0. Per l'ingresso del farmaco sono stati applicati gli andamenti della concentrazione nel tempo ottenuti sulla superficie di uscita della

simulazione sul tubo di ingresso. Questa condizione ha richiesto l'implementazione di una specifica funzione. Per ogni time step è stato quindi assegnato un profilo che evolve da un valore medio pari a 0, quando il farmaco non ha ancora raggiunto la camera di miscelamento, ad un valore medio pari a 1 quando in uscita dal tubo di ingresso si è raggiunta la condizione stazionaria. Sulla superficie di uscita è stato imposto un valore di pressione e di concentrazione nullo. Le pareti sono state considerate rigide ed è stata applicata la condizione di no-slip. La simulazione relative alla camera di miscelamento ha consentito di valutare il tempo necessario per il trasporto del farmaco nel dominio analizzato.

Infine, è stata effettuata una simulazione sul catetere. Dato l'elevato onere computazionale a causa della sua elevata lunghezza ($l = 300$ mm), il catetere è stato suddiviso in due diversi domini al fine di ridurre il tempo necessario per le simulazioni. E' stato scelto di simulare solo la prima parte del catetere, ovvero la connessione con il connettore e il primo tratto del capillare, in quanto la rimanente parte ha un volume 4 volte inferiore rispetto a quella simulata, la dimensione radiale del capillare è ridotta e conseguentemente il fluido impiega circa 0.3 secondi ad attraversare questa seconda parte: pertanto è stato ritenuto superfluo e dispendioso a causa dell'onere computazionale simulare il catetere nel suo complesso. Per garantire la continuità tra il connettore e il catetere, è stato necessario imporre sulla superficie di ingresso del catetere le condizioni fluidodinamiche e diffusive ottenute in uscita per la simulazione del connettore. In particolare, per la simulazione fluidodinamica si è imposto sulla superficie di ingresso un profilo di velocità parabolico, con velocità massima pari a 0.0018 m/s, che riproduce la portata di 10.1 ml/h. Per la simulazione del trasporto, si è imposto sulla superficie di ingresso del catetere il profilo di concentrazione ottenuto sulla superficie di uscita del connettore, in condizioni stazionarie. Poichè il profilo di concentrazione del farmaco all'uscita del connettore non è assialsimmetrico, a causa della diffusione trasversale del farmaco nella camera di miscelamento, non è stato infatti possibile definire una funzione tempo variante come per la condizione di ingresso della camera di miscelamento. Si è pertanto utilizzato il profilo di concentrazione ricavato sulla superficie di uscita della camera di miscelamento al raggiungimento della condizione stazionaria. Sulla superficie di uscita del catetere si sono imposti valori di pressione e di concentrazione nulli. Le pareti inoltre sono state considerate rigide ed è stata applicata la condizione di no-slip.

Risultati

Per quanto riguarda le prove sperimentali effettuate sulla pompa a siringa, è stato calcolato lo scostamento tra il volume effettivamente erogato dalla pompa e quello ottenuto attraverso la relazione $V = Qt$. A titolo esemplificativo, in figura D è riportato il confronto tra l'andamento del volume erogato dalla pompa in funzione del tempo (curva rossa) e quello ottenuto attraverso la relazione $V = Qt$ (curva azzurra). Il grafico rappresenta lo scostamento tra le due curve con una portata di 1 ml/h (a sinistra) e 10 ml/h (a destra). Si osserva che lo scostamento aumenta in modo inversamente proporzionale alla portata impostata sulla pompa. In particolare, con la portata pari a 1 ml/h, si osserva uno scostamento massimo del volume misurato rispetto a quello teorico pari all'11%, al tempo $t = 60$ minuti. Con la portata pari a 10 ml/h lo scostamento massimo diminuisce ed è pari al 5% circa, al tempo $t = 60$ minuti. Si può concludere quindi che la pompa introduce un errore nell'infusione del volume di farmaco somministrato al paziente; tuttavia l'errore è coerente con quanto dichiarato dal costruttore.

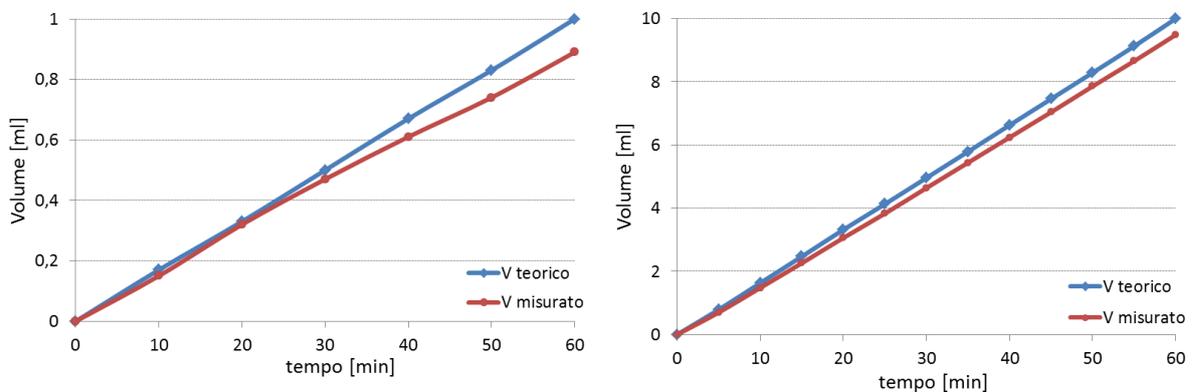


Figura D - Volume teorico e volume reale in funzione del tempo. (destra) $Q = 1$ ml/h; (sinistra) $Q = 10$ ml/h.

Per quanto concerne la prova sperimentale sul tubo di estensione, il valore della compliance ottenuto è pari a 1.944 $\mu\text{l}/\text{mmHg}$. Questo valore risulta essere in linea con i valori trovati in letteratura per altri modelli di tubi di estensione [21]. Dagli esperimenti riportati in letteratura viene dimostrato come il tempo di infusione nulla, ovvero il tempo necessario affinché la prima molecola di farmaco raggiunga il paziente a seguito

dell'accensione della pompa, associato ad un valore di compliance come quello misurato, possa essere al massimo dell'ordine di pochi secondi [21]. Poichè le infusioni in terapia intensiva neonatale hanno una durata minima di diverse ore, il contributo della compliance del tubo analizzato sul ritardo di somministrazione del farmaco risulta dunque irrilevante.

I risultati delle analisi computazionali sul tubo di ingresso mostrano che il trasporto del farmaco all'interno del tubo è influenzato da fenomeni convettivi e fenomeni diffusivi in direzione radiale e longitudinale. Quest'ultimo contributo risulta tuttavia trascurabile. Per quanto riguarda la camera di miscelamento, i risultati ottenuti dalle simulazioni fluidodinamiche indicano la presenza di zone di ristagno all'interno del connettore, in cui la velocità dei fluidi è prossima a zero; si evidenzia inoltre come il flusso della parenterale, la cui portata è due ordini di grandezza maggiore di quella del farmaco, confina quest'ultimo in un volume ristretto del connettore vicino alla parete, dove la velocità è circa un ordine di grandezza inferiore alla velocità massima. I risultati delle simulazioni del trasporto indicano che il miscelamento di farmaco e soluzione parenterale per convezione è assai ridotto, sia a causa del divario tra le velocità delle due specie che dell'elevato volume di priming del connettore. La diffusione assiale e radiale inoltre non contribuisce in maniera significativa al miscelamento dei due fluidi, come mostrato in figura E, che riporta la mappa di concentrazione per diverse sezioni della camera di miscelamento, per un istante temporale fissato ($t = 46$ min).

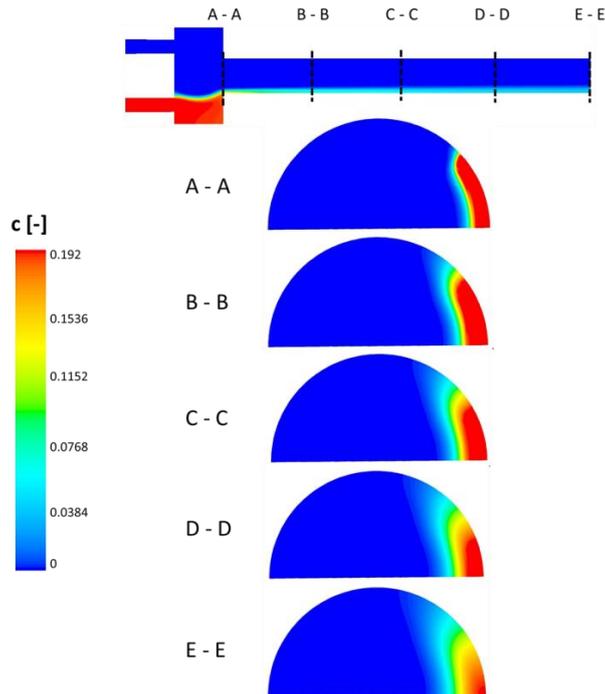


Figura E – Mappa della concentrazione di farmaco su diverse sezioni del tubo di uscita del connettore, per $t = 46$ minuti. (A-A) $x = 4$ mm; (B-B) $x = 7.75$ mm; (C-C) $x = 11.5$ mm; (D-D) $x = 15.25$ mm; (E-E) $x = 19$ mm.

Il tempo totale di raggiungimento della condizione stazionaria dell'intero connettore da parte del farmaco risulta pari a circa 51 minuti. In figura F è mostrata la concentrazione in funzione del tempo sull'uscita del connettore, ottenuta dalla simulazione sulla camera di miscelamento.

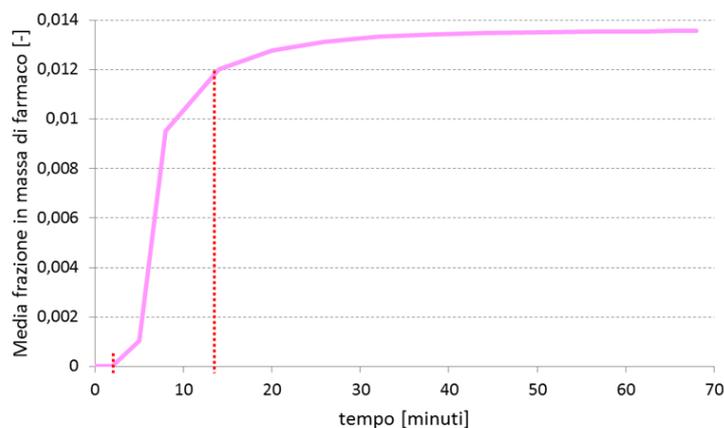


Figura F – Andamento della concentrazione di farmaco media all'uscita del connettore nel tempo.

Per quanto riguarda il catetere, infine, le analisi computazionali condotte mostrano che nonostante il contributo della diffusione trasversale, il farmaco occupa una porzione

laterale del tubo, rimanendo adeso alla parete. Tuttavia, grazie alle piccole dimensioni e al ridotto volume di priming del catetere, il tempo di attraversamento dell'intero catetere da parte del farmaco è pari a 1 minuto circa: 51 secondi sono necessari all'attraversamento del tratto simulato e 0.3 secondi circa per la rimanente parte. Si sottolinea comunque che la stima è peggiorativa in quanto non si è considerato il transitorio di riempimento del catetere stesso.

Conclusioni

Nell'ambito di questo lavoro di tesi si sono analizzati i componenti della linea di infusione utilizzati dal reparto di patologia neonatale dell'ospedale A. Manzoni di Lecco, con il quale il LaBS collabora. Lo scopo è stato valutare quali componenti siano le fonti delle problematiche riscontrate. Le prove sperimentali condotte hanno evidenziato che non sono presenti malfunzionamenti importanti associati alla pompa e al tubo di estensione. Sono state inoltre condotte analisi computazionali per la valutazione il trasporto del farmaco e della parenterale all'interno del connettore nel quale confluiscono le diverse portate di farmaco e soluzione parenterale, che tramite il catetere venoso raggiungono poi il paziente. Il tempo di attraversamento del connettore da parte del farmaco risulta pari a 51 minuti. Il valore trovato risulta essere molto maggiore del tempo calcolato attraverso il modello analitico "Plug-Flow Model" (20 min), comunemente usato per stimare il tempo di attraversamento del farmaco nei dispositivi da parte dei reparti di terapia intensiva neonatale. Infine, è stata condotta un'analisi computazionale sul catetere, per valutare il tempo di attraversamento del farmaco. Il catetere analizzato non contribuisce in maniera significativa al tempo di attraversamento del farmaco della linea di infusione. Si conclude quindi che il ritardo di somministrazione del farmaco riscontrato nel reparto di patologia neonatale dell'ospedale A. Manzoni di Lecco è principalmente attribuibile al connettore.

Una limitazione di questo lavoro riguarda l'impossibilità di confrontare i risultati ottenuti dalle simulazioni computazionali con valori riportati in letteratura relativi ad analisi computazionali su altre geometrie di connettori. In futuro sarebbe quindi interessante validare il modello computazionale realizzato, attraverso prove sperimentali. Inoltre, sarà altrettanto interessante analizzare la dinamica del trasporto attraverso la linea di infusione per farmaci con un diverso valore del coefficiente di diffusione, al fine di valutare la

dipendenza dal tempo di raggiungimento dell'uscita del connettore rispetto alla diffusività dei farmaci.

Infine, sarebbe opportuno, alla luce dei risultati ottenuti e avendo capito quali sono le criticità del connettore utilizzato, riprogettare il dispositivo, con l'ausilio di simulazioni numeriche, al fine di minimizzare il tempo di attraversamento del farmaco.

L'autore ringrazia i dottori e gli infermieri del reparto di Patologia Neonatale dell'Ospedale A. Manzoni di Lecco.

ABSTRACT

Introduction

Pivotal to the development of modern intensive care has been the opportunity to administer very potent intravenous drugs through continuous infusions. Patients in the intensive care unit frequently receive infusions of vasoactive, inotropic or analgesic drugs [1].

Precise control of drug delivery is crucial for patient safety and proper treatment: as these infusions are highly concentrated, any sudden variations or lag in the delivery of these drugs can be significant [12]. A typical system for continuous infusions is composed by a parenteral solution delivered to the patient through a peristaltic pump, syringe pumps for drug delivery, length of tubing, a multiple connector and a central venous catheter inserted in the patient (figure A).

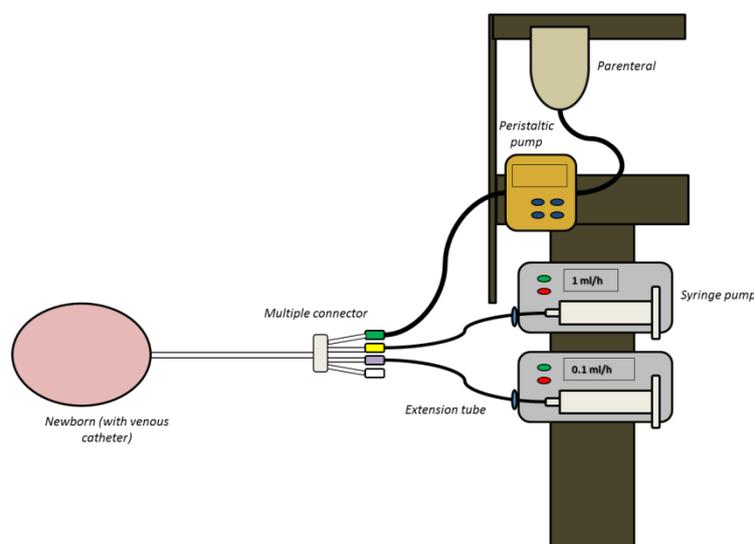


Figure A – Sketch of infusion system, composed by: a parenteral solution delivered to the patient through a peristaltic pump; syringe pumps for drug delivery, a multiple connector and a central venous catheter inserted in the patient.

Continuous infusion systems are designed to be simple, easy to set and to use. Anyway, doctors have observed that inexplicable events occur to previously stable patients during continuous intravenous infusions of drugs. In particular, significant delays in the effect of drug administration with respect to the expected time and the occasional injection of drug boluses were reported [1, 2]. How continuous are continuous drug infusions?

Quite often, what clinicians believe is continuous is in fact variable or occasionally even just plain intermittent. Unfortunately, systematic and through studies regarding infusion delays and anomalies cannot be found in literature. A number of studies were carried out to investigate drug delivery kinetics in a pediatric central venous infusion system. Previous works focusing on CVCs commonly used in clinical settings demonstrated that syringe size, drug flow rate and connection tubing impact on the onset of an infusion. Considerable attention has been directed towards optimizing pump design to reduce likelihood of clinically significant fluctuations in drug delivery, while less attention has been paid to other components of the infusion system. Nevertheless problems seem to happen mainly when the rate of drug is negligible compared the carrier rate or when transient phenomena, such as changes of infusion rate after switching on the syringe pump or displacement of a device of the infusion system, occur [12]. The aim of this study is to investigate drug delivery through commonly used pediatric infusion systems at flow rates representative of those encountered in pediatric intensive care unit. This work was carried out in collaboration with the neonatal unit of the A. Manzoni Hospital in Lecco.

Generally, the expected time to observe the effect of a drug administration is estimated as:

$$\tau = \frac{V}{Q_P + Q_D}$$

where V is the priming volume of the devices, Q_P is the parenteral solution flow rate and Q_D the drug flow rate.

This equation assumes that the priming volume of the devices is crossed by the sum of the two flows. Actually, there are parts of infusion line in which just drug or parenteral solution can be found. This approximation, and several other factors affecting the drug transport are mainly responsible for the delays of administration observed by doctors.

During this thesis, the performances of the syringe pump were first evaluated: experimental measurements on the infusion of a fluid in different conditions were carried out to assess the pump response. Subsequently, the effect of the compliance of the tubing

commonly used in neonatal unit of the A. Manzoni Hospital of Lecco, was analysed by means of a simple experiment.

Moreover, drug delivery inside the tubing system was investigated, with particular attention to the four parallel port connector for multiple low-flow intravenous infusions and to the central venous catheter. In particular, fluid dynamic simulations were carried out in order to study the fluid dynamic field inside the connector where parenteral and drug streams join; transient advection/diffusion simulations were carried out to estimate the time needed for the drug to go the entire length of inlet tubing and connector. Finally, a computational analysis was performed on the catheter to assess the time required for the drug to reach the outlet and therefore, the patient.

Materials and methods

Experimental tests

Experimental tests were performed on one of the syringe pump currently in use in the neonatal intensive care unit of the A. Manzoni Hospital of Lecco (Asena™ CC, Alaris® Medical System). The set-up used was composed by the syringe pump, a plastic disposable syringe connected to the extension tube through a luer-lock connection. The distal side of the extension tube was inserted in a plastic beaker, sitting on the balance to weigh the volume of fluid during the test. In order to prevent the evaporation, a lid was put on the beaker (a small aperture was left for the insertion of the tube). Experiments were performed using syringes with two different volumes: 10 ml and 50 ml; flow rates were chosen within a range commonly used in in vitro experimental tests [27].

For what concerns the extension tube (REF G30402C, Cardinal Health Asena™ syringe pump), the experimental set-up was composed by a syringe of 1 ml volume, a graduated glass capillary and a three-way stopcock. The extension tube was first filled with distilled water and then connected to the stopcock on one side and capped on the other one. The graduated glass capillary was vertically connected to the end of the stopcock and the remaining port of the stopcock was connected to the syringe.

Computational analyses

Computational analyses were performed on the connector “4 way extension set with 3 back-check valves and Smartsite[®] valve” (REF MFX2243E, Alaris Medical System) and the “Umbilical Vessel Catheter” (Kendall Argyle[™]). The cases of one inlet perfused with the carrier solution and another with the drug was simulated. The computational domain was split in three different sub-domains, as shown in Figure 2. The first domain is composed by the inlet tubes delivering drugs and parenteral solution; the second one comprises the four parallel port connector, while the third one is the catheter that is inserted in the patient’s umbilical vein.

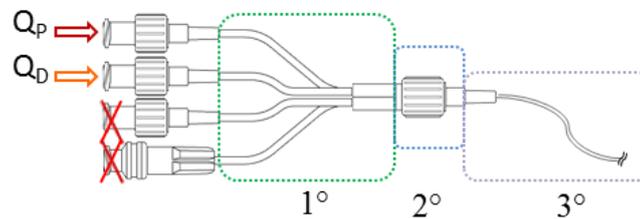


Figure B – Sketch of the three computational sub-domains. One inlet is connected to the parenteral infusion line, with flow rate Q_p . Another inlet is connected to the drug infusion line, with flow rate Q_d . The third and the fourth inlets are closed.

The finite volume code Fluent (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA) was used to address the problem. For each domain, fluid dynamic steady state equations were first solved. Transient advection-diffusion equation was subsequently solved with an uncoupled approach. In fact, drugs are usually diluted in aqueous solution, therefore the solution of drug transported does not influence the fluid dynamic field. With regard to the inlet tube, given the symmetry of the problem, a two-dimensional axisymmetric model was adopted. The two-dimensional geometry of the tube was generated by means of the solid modeller ICEM (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA) and a rectangular mesh with $3 \cdot 10^3$ elements was created. As far as the mixing chamber, the three-dimensional geometry (Figure C) was built in Rhinoceros (Robert McNeel & Associates).

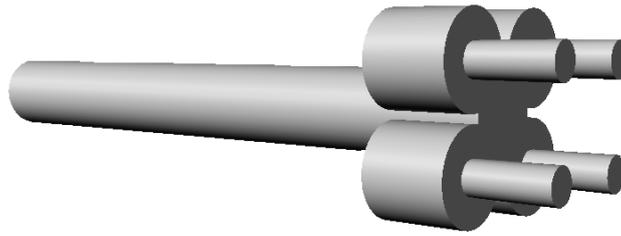


Figure C – Sketch of the second computational sub-domain.

With regard to the mesh, due to the geometry of the domain hexahedral elements were adopted. In fact, the stability of the fluid flow solution on a structured mesh is essentially higher than that on an unstructured mesh; moreover, structured meshes reduce the time required for the calculation of the solution.

The mesh for the mixing chamber was generated using ICEM, by subdividing the geometry in different "blocks", and using the "O-grid" technique, which allows for regular and mapped meshing in cylinders. The number of elements is $4 \cdot 10^6$.

The last domain discretized was the catheter. The same grid of the outlet surface of the connector was adopted for the inlet surface of the catheter to ensure continuity between the two meshes. Therefore, the grid for the catheter consists of $7.5 \cdot 10^6$ hexahedral elements; "blocking" and O-grid techniques were adopted.

A preliminary grid convergence study was carried out in order to verify that the solution is grid independent. In fact, highly refined meshes are needed to get accurate results, especially for advection-diffusion analyses.

For what concerns the inlet tube of the connector, for the fluid dynamics, a flow rate of 0.1 ml/h was imposed at the inlet, while for the advection-diffusion, a single-phase model was adopted: a mass fraction of drug equal to 1 at the inlet was set. Diffusion coefficient was set to $D = 6 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$.

No-slip boundary conditions were applied at all walls, while a uniform pressure condition ($P = 0$) was imposed at the outlet of the channel.

The simulation on the inlet tubing allowed to evaluate the time needed for going through domain. Moreover, the time-dependent concentration profiles at the exit of the tube were extracted to be used as the inlet boundary condition of the second domain of the connector for the advection diffusion analyses.

Preliminary fluid dynamic simulations on the mixing chamber showed that the flow field independent from the access chosen for the drug with respect to that the one used for the parenteral solution feeding.

Therefore, it was decided to select opposite inlets which allows to exploit the symmetry of the device. For the steady-state fluid dynamic simulation a user defined function was used to define a parabolic velocity profile with a maximum of 0.01015 m/s for the parenteral inlet and 0.0001015 m/s for the drug inlet. This corresponds to a volumetric flow rate of 10 ml/h and 0.1 ml/h respectively for the parenteral and for the drug. For the advection diffusion simulation, a flat concentration profile equal to zero was imposed at the inlet of the parenteral solution, while For the drug inlet, time-dependent concentration profiles extracted from the simulation on the inlet tube were applied. This condition required the implementation of a specific function. For each time step a profile that evolves from zero concentration, when the drug has not already reached the mixing chamber, to a concentration of 1, when the outlet has reached the stationary condition, was then assigned. No-slip boundary conditions were applied at all walls, while a uniform pressure condition ($P = 0$) and zero concentration were imposed at the outlet.

Finally, a simulation was carried out on the catheter. Due to the high computational costs related to the length ($l = 300$ mm), the catheter has been divided into two different domains. It was chosen to simulate only the first part of the catheter, i.e. the connection with the connector and the first part of the capillary, since the volume of the capillary is significantly smaller than simulated one: the fluid takes about 0.3 seconds to go through this second part. Since the diffusion process can be considered negligible, it was considered unnecessary to simulate it. To ensure continuity between the connector and the first part of the catheter, it was necessary to extract the fluid-dynamic and diffusive profiles at the outlet of the simulation of the connector, and to use them as inlet boundary conditions. In particular, for the fluid-dynamic simulation a parabolic velocity profile, with a maximum speed equal to 0.0018 m/s was imposed at the inlet surface. This simulates a flow rate of 10.1 ml/h.

As far as the simulation of the species transport, the steady-state concentration profile at the outlet surface of the connector was used. This choice was due to the fact that the drug concentration profile at the outlet of the connector is not axisymmetric due to transverse

diffusion of the drug. Therefore, it was not possible to define a time-dependent function as already done for the mixing chamber.

No-slip boundary conditions were applied at all walls, while a uniform pressure condition ($P = 0$) was imposed at the outlet of the capillary.

Results

For what concerns the experimental tests on the syringe pump, the difference between the volume actually delivered by the pump (figure D - red line) and the one calculated by the relation $V = Qt$ was calculated. (figure D - blue line) for two different flow rates: 1 ml/h (on the left) and 10 ml/h (on the right).

It was observed that as the deviation increases in inverse proportion to the set flow rate on the pump. In particular, with the flow rate of 1 ml/h, there is a maximum deviation of the measured volume compared to the theoretical 11%, at time $t = 60$ minutes. With the flow rate equal to 10 ml/h the maximum deviation decreases and is equal to about 5%, at time $t = 60$ minutes. The pump, therefore, introduces an error in the infusion of the volume of drug administered to the patient; however, the errors are consistent with what stated by the manufacturer.

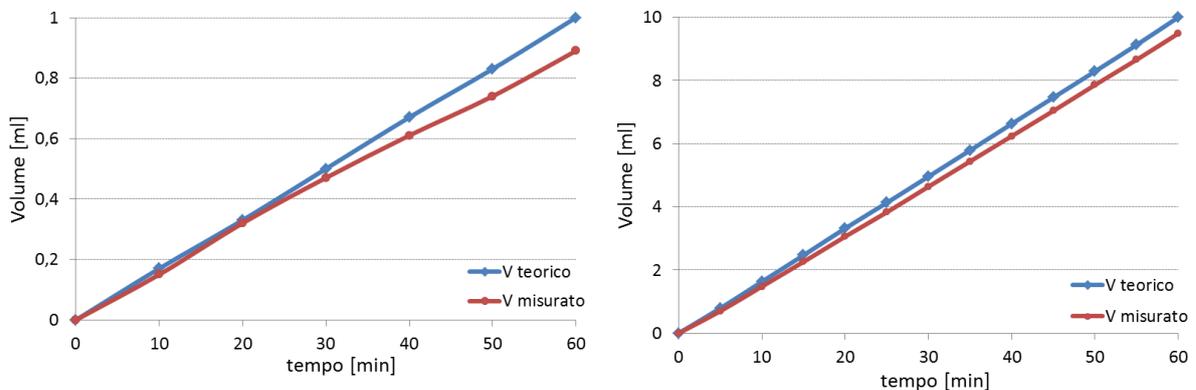


Figure D - Volume theoretical and volume actual with a set flow rate on the pump equal to 10 ml/h.

For what regards the effect of the compliance of the extension tube, it was estimated a value of 1.944 $\mu\text{l}/\text{mmHg}$. This result is similar to values found by other authors [21]. Anyway, experiments reported in the literature show how the infusion associated to zero drug delivery time can be at most a few seconds for tubing with a similar value for the compliance [21]. Since the infusions in the intensive neonatal care last at least several

hours, the contribution of the compliance of the tube analyzed in the delay of drug delivery is therefore negligible. Results of the computational analyses on drug delivery through the first sub-domain of the connector show that the transport of drug in the tube is governed by convective transport and diffusive transport in radial and axial directions. However, the last one is considered negligible. With regard to the mixing chamber, results of the fluid dynamic simulations indicate the presence of zones within the connector in which the fluid velocity is close to zero. Moreover, it is noticeable that due to the huge difference between the flow rates at the two inlets ($Q_P/Q_D = 100$), the drug is squeezed toward the wall of the channel, where the velocities are extremely slow (Figure E). Therefore the drug is not optimally carried through the channel, and the time needed for the drug to go through the entire length of inlet tubing and connector is considerably long. The axial and transverse diffusion does not contribute significantly to the mixing of two fluids. Figure E shows the map of concentration for different sections of the mixing chamber, for a fixed time.

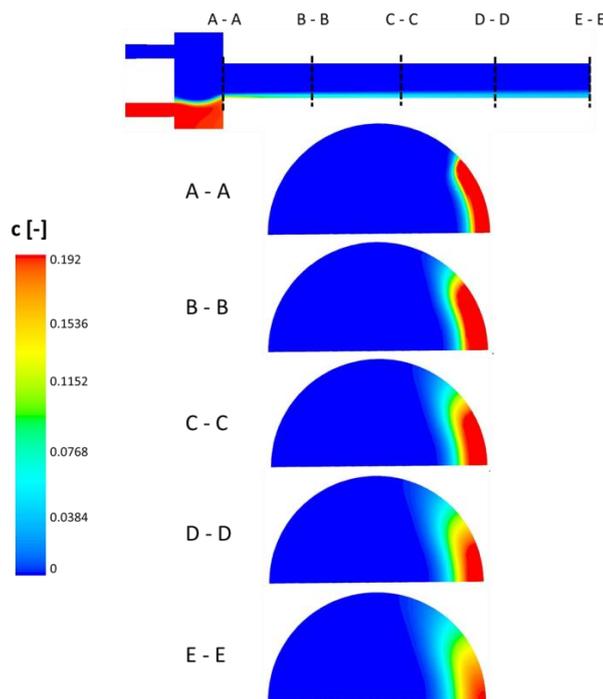


Figure E - Map of the drug concentration on various sections of the outlet tube of the connector, for $t = 46$ minutes. (AA) $x = 4$ mm; (BB) $x = 7.75$ mm; (CC) $x = 11.5$ mm; (DD) $x = 15.25$ mm; (EE) $x = 19$ mm.

Figure F shows the concentration, function of time, at the outlet of connector. It can be observed that the total time needed for the fluid to go through the multiple connector is about 51 mins.

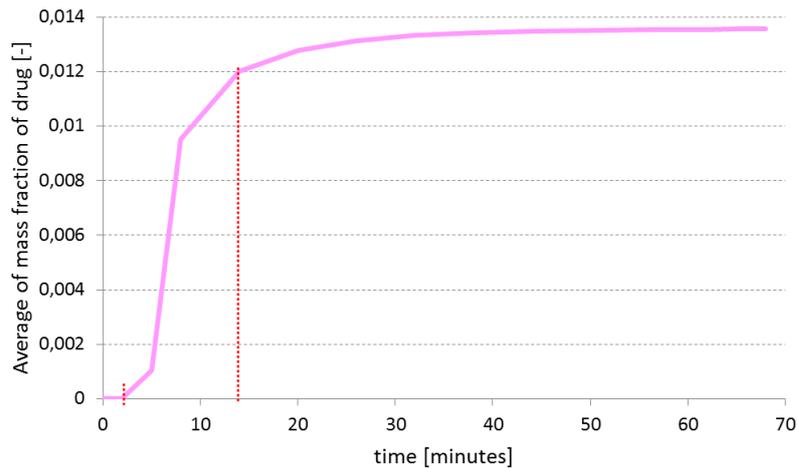


Figure F – Kinetics of drug delivery at the outlet of the connector.

From the computational analyses on the catheter, it was observed that the drug remains squeezed toward the wall of the catheter, though there is a slight contribution of the radial diffusion. However, because of both little priming volume and dimensions of catheter, the time needed to achieve a steady-state condition is about only one minute.

Conclusions

Current infusion techniques in the pediatric care setting can result in significant, unrecognized, and potentially hazardous delays in achieving delivery of intended drug doses to the patient. In this study, it was analyzed the pediatric infusion system currently in use at A. Manzoni hospital in Lecco.

The aim was to evaluate which components are the sources of the problems encountered. The experimental tests showed that no major malfunctions associated with the pump and to the extension tube were found. Numerical analyses to study the transport of the drug and the parenteral inside the connector, where drug and parenteral solution streams join, and the catheter which reaches the patient were performed. The time needed for crossing the connector is equal to 51 minutes. This value is considerably higher than the time calculated using the analytical "Plug-Flow Model" (20 mins), commonly adopted to estimate the throughput time of the drug in the devices by the neonatal intensive care units. Finally, a computational analysis on the catheter was conducted, which was found not to contribute significantly to the time of crossing the drug infusion line. Therefore, it is possible to

conclude that the delay in the administration of drugs found in the neonatal intensive care unit of Hospital A. Manzoni Lecco is mainly due to the connector.

A limitation of this work concerns the impossibility of comparing the results obtained from computational simulations with values reported in the literature for computational analyses of different connector geometries. Hereafter, it would be interesting to validate the computational model with experimental tests. In addition, it would be equally interesting to analyse the dynamics of the transport through the infusion line for drugs with different diffusivity, in order to evaluate the dependence of the time needed for the delivery through the connector with respect to the diffusivity of drugs.

Finally, from the results obtained and having understood which are the critical factors of connector used, it would be envisaged, to re-design the device, by means of numerical simulations in order to optimize the drug delivery.

The author kindly acknowledges doctors and nurses of the neonatal unit of the A. Manzoni Hospital in Lecco.

INTRODUZIONE

I reparti di terapia intensiva garantiscono le cure di pazienti criticamente malati, attraverso la somministrazione di farmaci molto potenti per via intravenosa. In particolare i reparti di terapia intensiva neonatale si occupano di pazienti neonati, spesso nati prematuri, in gravi condizioni patologiche che necessitano di infusioni continue e prolungate nel tempo. Dall'introduzione delle prime pompe a siringa per uso umano negli anni '50, i reparti di terapia intensiva neonatale hanno visto un enorme progresso scientifico derivante dalle acquisizioni della ricerca e dall'elevata tecnologia, progresso che ha portato i suddetti reparti all'utilizzo di sistemi di infusione articolati, che consentono di somministrare farmaci a portate di frazioni di millilitri all'ora.

Diversi clinici hanno riscontrato malfunzionamenti che avvengono durante le somministrazioni intravenose continue in pazienti precedentemente stabili, in particolare prolungati periodi di somministrazione nulla nonostante l'infusione in atto.

Il presente lavoro di Tesi nasce con l'obiettivo di analizzare i componenti e i dispositivi che costituiscono la linea di infusione di farmaci al paziente, al fine di comprendere le cause relative alle problematiche riscontrate dai clinici. Il lavoro è realizzato in collaborazione con il reparto di patologia neonatale dell'ospedale A. Manzoni di Lecco.

Il primo capitolo riporta gli esperimenti descritti in letteratura riguardanti i componenti della linea di infusione e le modalità di utilizzo del sistema di somministrazione. Nel secondo capitolo sono descritte e discusse le prove sperimentali effettuate su alcuni dispositivi della linea di infusione, al fine di valutare l'indipendenza della corretta somministrazione di farmaci dai modelli di device analizzati. Il terzo e il quarto capitolo si focalizzano sui rimanenti dispositivi della linea di infusione non analizzati in precedenza. In particolare riportano i modelli analitici descritti in letteratura per il trasporto di più fluidi all'interno di un sistema. Successivamente il lavoro realizzato si avvale di analisi computazionali al fine di valutare il campo di moto e la diffusione all'interno dei dispositivi analizzati e il tempo di attraversamento del device da parte del farmaco.

CAPITOLO 1

***Stato dell'arte dei sistemi
di infusione continua***

1.1 Introduzione

Il reparto ospedaliero di terapia intensiva neonatale accoglie neonati che necessitano di assistenza particolarmente complessa e avanzata tra cui neonati pretermine, a rischio, a basso peso, o con difetti congeniti. Il ricovero può anche essere riservato a pazienti pediatrici che hanno subito un intervento chirurgico e necessitano di monitoraggio intensivo per le ore successive all'intervento. I pazienti ricoverati in terapia intensiva neonatale spesso quindi sono criticamente malati e necessitano di infusioni di farmaci e di principi nutritivi per via parenterale somministrati contemporaneamente. Data la piccola taglia del paziente, per evitare un sovraccarico di fluidi causato dalle continue infusioni, i farmaci non vengono diluiti, come invece accade per i pazienti adulti, ma somministrati concentrati e a basse portate. Questa modalità necessita di un opportuno sistema di infusione [1, 2, 3]. Nel corso degli ultimi decenni i reparti di terapia intensiva neonatale hanno visto un enorme progresso scientifico derivante dalle acquisizioni della ricerca e dall'elevata tecnologia, progresso che ha portato i suddetti reparti all'utilizzo di sistemi di infusione come quello rappresentato in figura 1.1. Nei successivi paragrafi verranno descritti in dettaglio tutti gli elementi che compongono la linea di infusione al paziente.

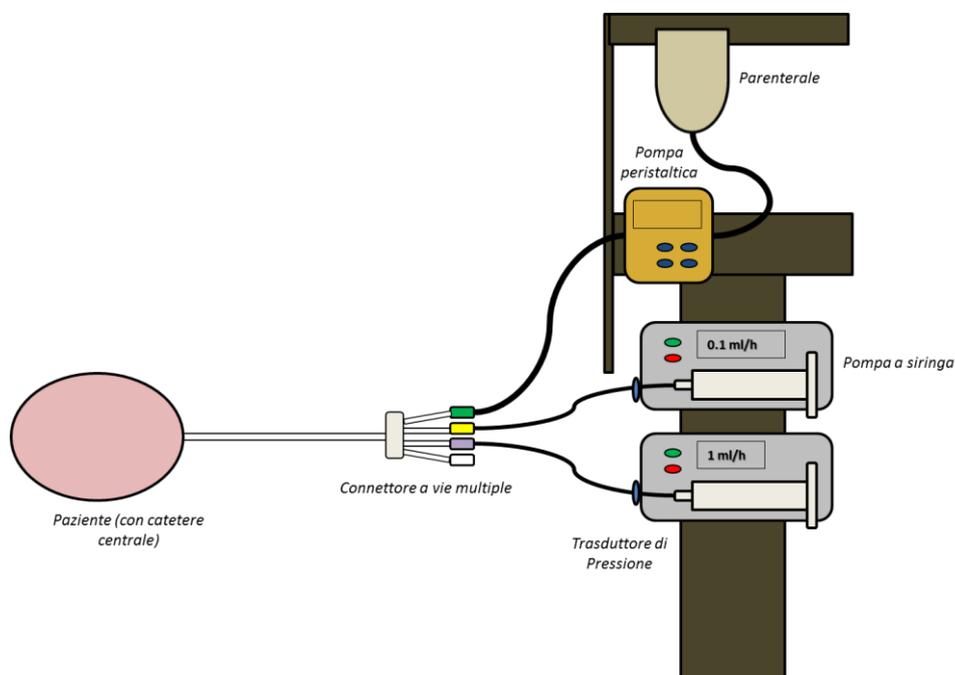


Figura 1.1 – Linea di infusione di farmaci e principi nutritivi al paziente.

1.1.1 La docking-station e le pompe

Come già accennato precedentemente, ciò che rende particolarmente complicata l'infusione a pazienti neonatali è la somministrazione contemporanea di diversi farmaci. Gli elementi centrali della linea di infusione sono rappresentati dalla docking station e dalle pompe. La docking station è una postazione che alloggia e impila da due a sei pompe per l'infusione contemporanea di diversi farmaci. Posizionate sulla docking station possiamo trovare due diverse tipologie di pompe: la pompa peristaltica e la pompa a siringa. La pompa peristaltica è la pompa che viene utilizzata per infondere i principi nutritivi al neonato che ancora non può essere nutrito per via enterale. Essa è collegata tramite un deflussore ad una sacca in plastica deformabile contenente i principi nutritivi, chiamati anche "parenterale". Questa pompa è volumetrica ed è costituita da un rotore a cui sono applicati due o più rulli che ruotando schiacciano il tubo deflussore e provocano l'avanzamento della parenterale, in una modalità che ricorda la peristalsi esofagea.

L'altra tipologia presente sulla docking station è la pompa a siringa che viene utilizzata per infondere un farmaco al paziente. Date le piccole quantità di farmaco solitamente infuse al neonato, questa pompa non prevede la connessione ad una sacca deformabile, come invece accade per la pompa peristaltica, ma il farmaco è inserito in una siringa graduata che successivamente viene collocata in un alloggiamento della pompa. Il pistone della siringa viene spinto da un motore applicato ad una vite che genera una infusione continua del farmaco al paziente. Le pompe a siringa consentono una somministrazione del farmaco precisa e controllata e sono di facile utilizzo: una volta impostato il volume della siringa e la portata di infusione attraverso l'apposita interfaccia, la pompa inizia l'infusione del farmaco. La pompa a siringa è una pompa volumetrica. Questo significa che, indipendentemente dalle pressioni in gioco a valle della pompa, essa infonde il farmaco in maniera continua. Nella pratica però talvolta accade che la pressione a valle della pompa aumenti troppo, ad esempio per un'ostruzione nel catetere del paziente. Questo potrebbe causare dei problemi nella corretta infusione del farmaco, nonostante la pompa sia di tipo volumetrico. Per ovviare a questo inconveniente, le pompe a siringa utilizzate nel reparto di terapia intensiva neonatale sono fornite di un trasduttore di pressione che segnala con un allarme sonoro l'avvenuto aumento di pressione al di sopra di una certa soglia precedentemente definita dall'utente.

1.1.2 I tubi e le siringhe

La docking station e le pompe costituiscono un sistema piuttosto ingombrante che non può essere situato nelle immediate vicinanze del paziente in quanto ostacolerebbe il movimento del personale medico e dei parenti del neonato. Per fare in modo che intorno al paziente ci sia un sufficiente spazio operativo, le siringhe non è connessa direttamente al catetere del paziente, ma viene collegata a un tubo di estensione lungo circa 2 m. Il diametro interno del tubo è all'incirca 1.5 mm per evitare un elevato volume di priming del farmaco. Ogni tubo è monouso, realizzato in materiale polimerico ed è collegato alla siringa attraverso un attacco luer-lock femmina che impedisce la fuoriuscita di farmaco dal tubo. Le siringhe che vengono utilizzate come contenitori per i farmaci possono essere di diverse taglie, a seconda della quantità di farmaco di cui il paziente necessita. Quelle solitamente utilizzate nel reparto di terapia intensiva neonatale hanno una capacità di 10, 20, 30 o 50 ml. Tutte le siringhe sono in materiale polimerico, monouso e su di ognuna è rappresentata una scala graduata che consente la facile visualizzazione della quantità di farmaco presente in essa. Esistono diversi modelli di siringa: alcune sono provviste di un cappuccio in gomma sull'estremità dello stantuffo di volume variabile, altre invece no, come mostrato in figura 1.2:

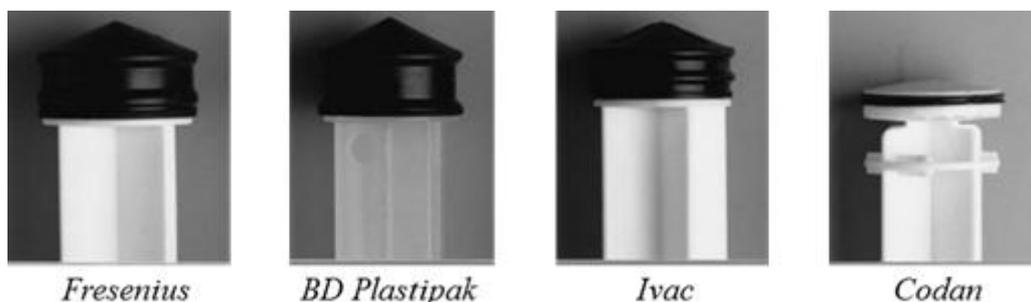


Figura 1.2 – Diversi modelli dello stantuffo delle siringhe: alcune provviste di cappuccio in gomma, di volume variabile a seconda del modello; sulla destra: siringa senza cappuccio in gomma [4].

Nonostante la semplicità geometrica delle siringhe, esse talvolta sono sorgenti di errori nella somministrazione di farmaci al paziente, a causa della compliance del cappuccio in gomma del pistone, come verrà illustrato dettagliatamente nel paragrafo 1.3.1.

1.1.3 I connettori

Non è raro che in terapia intensiva il neonato necessiti di due o più farmaci contemporaneamente. Per far sì che il bambino abbia un solo catetere nonostante le diverse infusioni, tutti i tubi provenienti dalle siringhe vengono collegati ad un unico dispositivo genericamente chiamato connettore, mostrato in figura 1.3. Il connettore è quindi costituito da due o più ingressi convogliati in un'unica uscita che viene collegata al catetere del paziente.

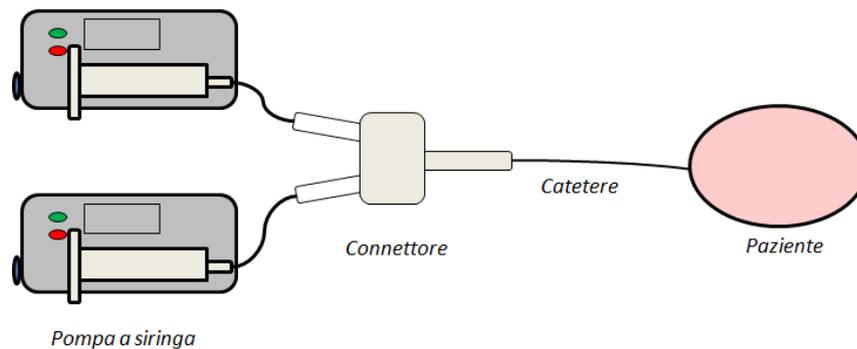


Figura 1.3 - Il connettore a due vie collega le diverse infusioni ad un unico catetere.

In commercio esistono diversi tipi di connettori. In particolare possiamo distinguere tra connettori in serie e connettori in parallelo, come mostrato in figura 1.4.

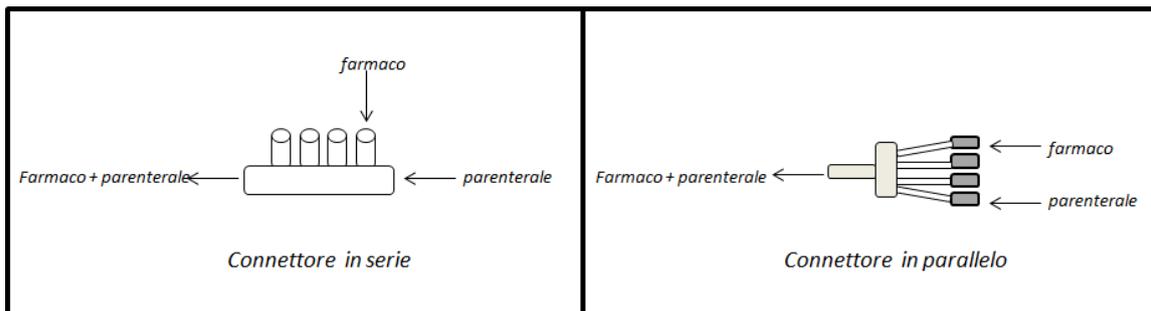


Figura 1.4 - Esempi di somministrazione di farmaci e parenterale con connettore in serie e in parallelo.

I primi sono una serie di due o più rubinetti a tre vie, connessi tra loro. In questi connettori la parenterale ha una via dedicata, mentre i farmaci vengono somministrati attraverso le rimanenti vie di accesso. Poichè il connettore ha un volume di priming non nullo, nel caso in serie i tempi di somministrazione del farmaco al paziente dipendono da quale via di

accesso viene scelta per infondere il farmaco. Se si indica con accesso prossimale la via di accesso più vicina al paziente e con distale quella più lontana dal paziente, appare chiaro come un farmaco raggiunga il neonato con tempi minori nel caso di accesso prossimale, piuttosto che nel caso distale. I connettori in parallelo, a differenza dei primi, non hanno vie preferenziali per la parenterale o per i farmaci, per cui in prima analisi i tempi di somministrazione del farmaco al paziente sono indifferenti al sito di accesso scelto. In tabella 1.1 vengono mostrati alcuni dei tanti connettori disponibili oggi in commercio per l'infusione multipla nei neonati. In particolare il primo riportato è un connettore in serie, mentre i successivi sono costituiti da ingressi multipli in parallelo.

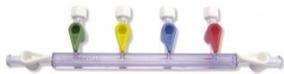
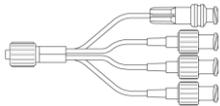
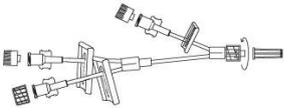
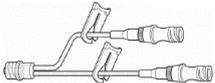
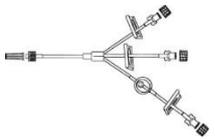
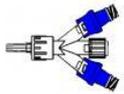
<i>Casa produttrice/ modello</i>	<i>Illustrazione</i>	<i>Volume di priming [ml]</i>	<i>Riferimento</i>
VYGON/ 873.04		-	[5]
ALARIS MEDICAL SYSTEM/ MFX2243E		1	[6]
NEO CARE/ EN040		0.9	[7]
NEO CARE/ SN1064F		1.2	[7]
CHURCHIL L MEDICAL SYSTEM/ AMS-887-4		0.39	[7]
MHRA/ MDA/2010/0 73		-	[9]
VYGON/ 841.306		0.88	[10]
CHURCHIL L MEDICAL SYSTEM/ AMS-944		0.84	[8]
HRMedical/ B9035		-	[11]

Tabella 1.1 – Modelli di connettori ad uso neonatale e relativo volume di priming.

Obiettivo comune nella progettazione di questi dispositivi è quello di minimizzare il volume di priming. Infatti, il tempo di attraversamento del connettore da parte del farmaco, a parità di altri fattori quali la portata impostata sulla pompa, è calcolabile in base alla relazione:

$$\tau = \frac{V}{Q_P + Q_D} \quad (1.1)$$

dove:

τ è il tempo espresso in ore,

V è il volume di priming del dispositivo considerato espresso in ml,

Q_P è la portata della parenterale, espressa in ml/h,

Q_D è la portata del farmaco in ml/h.

1.1.4 Il catetere

L'ultimo componente del sistema di infusione è il catetere. Il catetere è un tubo in materiale polimerico biocompatibile con alta flessibilità, che viene introdotto nell'organismo a livello del sistema arterioso o venoso con lo scopo di immettere nel paziente la parenterale e i farmaci componenti la terapia.

1.2 Problematiche associate alla linea di infusione

La linea di infusione di farmaci al neonato è un sistema articolato che prevede l'utilizzo di diverse apparecchiature e dispositivi biomedicali. L'esperienza clinica ha mostrato una serie di problematiche associate ai componenti della linea stessa e alla modalità del loro utilizzo da parte del personale medico e infermieristico. Quanto dunque effettivamente continua e stabile è l'infusione continua di farmaci? [12] Molti clinici hanno infatti riscontrato una serie imprevedibile di situazioni che accadono a pazienti precedentemente stabili durante l'infusione di farmaci con il sistema sopra descritto. In letteratura non esistono casistiche e analisi sistematiche relative ai malfunzionamenti osservati dai clinici. Tuttavia le problematiche sembrano essere causate dalle infusioni dei farmaci a bassissima portata, con un range variabile da 0.1 ml/h a pochi ml/h, oppure da fenomeni transitori, quali variazioni di portata, ad esempio a seguito del movimento di un dispositivo della linea di infusione. L'uso delle basse portate è insolito nei pazienti adulti; invece in terapia

intensiva neonatale è pratica comune, con la finalità di evitare un sovraccarico di fluidi al paziente che potrebbe essere provocato dalle multiple e continue infusioni. Gli inaspettati fenomeni che accadono durante le somministrazioni continue di farmaci fanno sì che quello che i clinici credono una “somministrazione continua” sia invece variabile o occasionalmente intermittente [12]. Queste problematiche, molto dibattute in letteratura, sono state riscontrate anche dai clinici del reparto di Patologia Neonatale dell’Ospedale A. Manzoni di Lecco, i quali hanno rilevato diversi problemi associati al sistema di infusione dei farmaci e alle modalità con cui quest’ultimo viene utilizzato.

E’ molto importante comprendere quali siano le cause fisiche che determinano gli eventi sopra descritti, al fine di migliorare le condizioni di cura e in ultima analisi le cure stesse di questi piccoli pazienti, già compromessi dal punto di vista della salute.

Questa Tesi di Laurea ha dunque lo scopo di analizzare e risolvere alcune criticità legate a questi malfunzionamenti. La Tesi nasce da una collaborazione tra l’Ospedale A. Manzoni di Lecco e il LaBS del Politecnico di Milano.

Gli eventi inaspettati che si verificano con maggior frequenza durante le somministrazioni continue di farmaci sono classificabili in tre macro-problemi:

- periodi di tempo in cui al neonato non arrivano farmaci, nonostante l’infusione sia in atto;
- portate di farmaco che arrivano improvvisamente in quantità superiore a quella desiderata;
- volumi di farmaco “intrappolati” nella linea di infusione del paziente.

La prima problematica si riferisce al tempo in cui, per diverse cause, l’effettiva infusione del farmaco al neonato è nulla, nonostante ad esso siano collegate una o più pompe a siringa funzionanti correttamente. Questo tempo di mancata infusione viene comunemente chiamato in letteratura “ZDDT” (Zero-Drug Delivery Time), ovvero tempo di somministrazione nulla, ed è definito come il tempo che trascorre dall’accensione della pompa al momento in cui la prima molecola di farmaco raggiunge il paziente. In figura 1.5 è riportato l’andamento della concentrazione del farmaco che arriva al paziente, in funzione del tempo; in particolare è indicato il ZDDT:

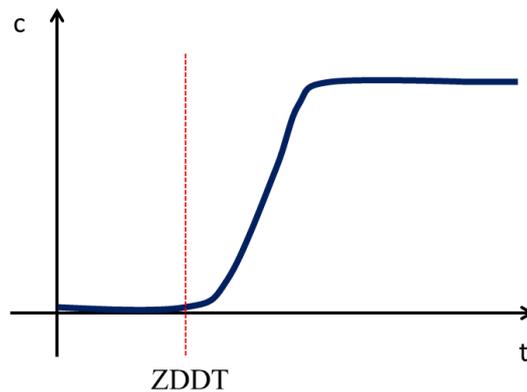


Figura 1.5 – Andamento della concentrazione in uscita dal catetere, in funzione del tempo.

I clinici si accorgono di questo intervallo di tempo di mancata infusione in quanto il paziente non risponde in maniera adeguata alla terapia. Per meglio comprendere questo problema, si può considerare il caso in cui al neonato venga somministrata una potente anestesia precedente ad un'operazione chirurgica. Il medico si aspetta una risposta al farmaco nell'arco di pochi minuti, tempo calcolato attraverso la relazione (1.1), ma quello che effettivamente osserva è che il paziente non si addormenta prima di molti minuti o ore. Questo fenomeno può certamente essere spiegato considerando che il paziente non riceve il farmaco nel tempo desiderato, nonostante l'infusione sia in atto. Le cause che determinano questo problema non sono tuttavia attribuibili solo al tempo di attraversamento del farmaco nella linea di infusione, ma possono essere di varia natura e verranno analizzate nei paragrafi successivi.

La seconda problematica può essere considerata una conseguenza della prima. Infatti si è detto che può succedere che al paziente non arrivi il farmaco per un determinato periodo nonostante l'infusione sia in atto. Poiché però la pompa a siringa continua a somministrare il farmaco e non ci sono perdite di quest'ultimo in tutta la linea di infusione, la quantità di farmaco infusa dovrà necessariamente raggiungere il paziente. Purtroppo la modalità e i tempi con cui questa quantità di farmaco arriva al paziente non sono sempre chiari e spesso accade che volumi di farmaco arrivino in quantità superiore a quella desiderata. Questo volume improvviso viene comunemente chiamato in letteratura "bolo" e anche per questa problematica le cause sono imputabili a diversi fattori che verranno analizzati successivamente. Anche in questo caso i clinici si accorgono empiricamente di questo problema, soprattutto in presenza di alcuni farmaci, in quanto il paziente risponde in maniera eccessiva alla terapia. Un esempio chiarificatore è quello in cui il medico

somministra al neonato un farmaco per abbassare la pressione sistemica: nonostante l’infusione sia continua e garantita dalla pompa a siringa in funzione, il paziente non riceve farmaco per un determinato periodo (ZDDT); di conseguenza il monitoraggio della pressione indica valori ancora alti e successivamente, improvvisamente, la pressione sistemica del paziente si abbassa a valori inferiori a quelli desiderati, chiara conseguenza del fatto che il neonato ha ricevuto all’improvviso una quantità di farmaco eccessiva, concentrata in un breve periodo (bolo).

La terza problematica si riferisce ai casi in cui una parte di volume di farmaco che è già uscito dalla siringa, per diversi motivi si accumula nel connettore impedendo così che al paziente arrivi la giusta dose di farmaco. Anche questo fenomeno è osservabile dai clinici, in presenza di farmaci con diversa opalescenza. Si consideri ad esempio il caso in cui un paziente abbia collegato ad un connettore a quattro ingressi la parenterale ed un solo farmaco, opalescente. Il connettore è stato precedentemente riempito di fisiologica. Accade talvolta che una parte del farmaco opalescente si accumuli in una zona del connettore che può essere considerata come “zona morta” in quanto il farmaco che finisce in essa non arriverà al paziente in alcun modo, o in tempi lunghissimi per pura diffusione.

In tabella 1.2 viene illustrato il fenomeno sopra descritto.

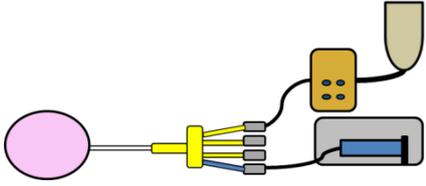
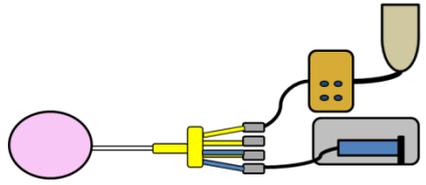
<p><i>Istante A: il connettore è collegato ad una linea di infusione con parenterale e farmaco opalescente</i></p>	
<p><i>Istante B: una parte di volume del farmaco è stato “aspirato” in una “zona morta” del connettore</i></p>	

Tabella 1.2 – Descrizione del fenomeno “volume aspirato”.

1.3 Stato dell'arte: descrizione delle cause dei malfunzionamenti della linea di infusione

In letteratura sono riportati esperimenti che mettono in luce alcune cause dei malfunzionamenti associati alla linea di infusione. Le prove descritte prevedono l'utilizzo di un set-up sperimentale che riproduca in maniera fedele la linea di infusione utilizzata nei reparti di terapia intensiva neonatale. Le esperienze riportate possono essere classificate in base al tipo di esperimento effettuato. In particolare è possibile suddividere le prove in tre tipologie diverse:

- occlusione della linea di infusione;
- spostamento della pompa dalla posizione originaria;
- esperimenti sul connettore.

1.3.1 Compliance delle siringhe e dei tubi di estensione

La prima tipologia di esperimenti ha lo scopo di valutare se un aumento di pressione all'interno della linea di infusione può causare effetti indesiderati nella somministrazione di farmaci al paziente [13, 14, 15]. Durante la somministrazione dei farmaci e della parenterale, infatti, accade talvolta che la pressione nella linea di infusione aumenti, ad esempio a seguito di un'occlusione indesiderata dei tubi o del catetere. Poichè i componenti della linea di infusione sono dispositivi realizzati in materiale polimerico deformabile, un aumento di pressione può generare una deformazione dei componenti deformabili che, per l'aumentato volume accumulano fluido al loro interno. Conseguentemente la rimozione della pressione di occlusione può generare un bolo di farmaco improvviso. Questo fenomeno indesiderato è causato dalla compliance dei dispositivi che compongono il sistema. La compliance è definita come:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad (1.2)$$

dove

ΔV è il volume di farmaco rilasciato dalla linea di infusione in seguito alla rimozione della pressione di occlusione,

ΔP è la differenza tra la pressione di occlusione e la pressione all'interno della linea di infusione prima dell'occlusione.

Gli esperimenti riportati in letteratura a riguardo prevedono l'utilizzo di un set-up sperimentale composto da una pompa a siringa nella quale è alloggiata una siringa contenente acqua; la siringa è collegata ad un rubinetto a tre vie. Un'estremità del rubinetto è collegata ad un tubo di estensione che termina in un contenitore posizionato sopra una bilancia elettronica. La bilancia pesa il volume di acqua che nel tempo fuoriesce dal tubo. La rimanente estremità del rubinetto è connessa ad un trasduttore di pressione che misura la pressione nella linea di infusione. Dopo aver impostato la portata desiderata e accesa la pompa, è raggiunta la condizione stazionaria all'uscita del tubo. Successivamente il rubinetto a tre vie viene chiuso, per simulare un'occlusione nella linea di infusione. In seguito al raggiungimento di una pressione soglia, il rubinetto viene nuovamente aperto. E' quindi pesato il bolo di acqua rilasciato dalla linea di infusione in seguito alla rimozione della pressione di occlusione, e calcolato il valore della compliance della siringa. I risultati ottenuti indicano che la compliance della siringa aumenta in maniera direttamente proporzionale alla taglia della siringa utilizzata [13]: in particolare con una portata pari a 1 ml/h le compliance delle siringhe da 10 ml e 50 ml (BD Plastipak) sono rispettivamente 0.16 $\mu\text{l/mmHg}$ e 1.28 $\mu\text{l/mmHg}$. La compliance calcolata è fortemente correlata alla dimensione del cappuccio in gomma del pistone: a causa dell'aumento di pressione all'interno della siringa, il cappuccio in gomma si comprime. Nonostante la pompa continui a spostare il pistone della siringa costantemente e regolarmente, la portata che esce dalla siringa diminuisce poichè il volume all'interno della siringa è aumentato. Quando la pressione di occlusione viene rimossa, il cappuccio in gomma ritorna alla dimensione originaria causando così un effetto di sifonaggio che determina un bolo indesiderato al paziente [16]. In figura 1.6 è mostrata la compressione del cappuccio in gomma a seguito di una pressione di occlusione pari a 300 mmHg [14].

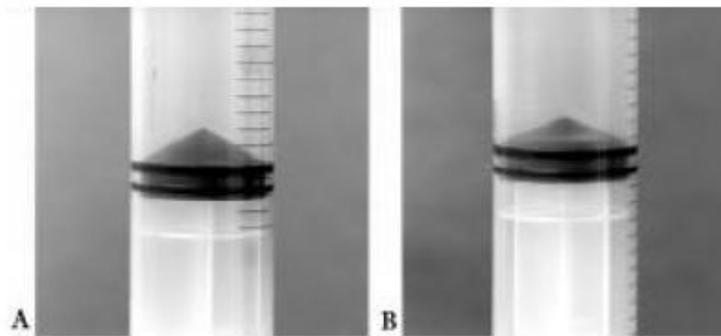


Figura 1.6 – Pistone della siringa da 50 ml (A) $P = 0$ mmHg; (B) $P = 300$ mmHg: la causa maggiore della compliance della siringa è la comprimibilità del cappuccio in gomma del pistone [14].

Un altro esperimento per valutare la compliance della siringa prende in esame diversi modelli di siringa da 50 ml, alcuni con il cappuccio del pistone in gomma e altri sprovvisti [4]. In tabella 1.3 è riportato il valore della compliance delle siringhe analizzate. Sono inoltre raffigurati i pistoni delle siringhe a seguito della rimozione del cappuccio in gomma. L'esperimento dimostra che la compliance della siringa è correlata al cappuccio in gomma: le siringhe aventi un cappuccio di dimensioni elevate hanno una compliance maggiore di quelle sprovviste del cappuccio in gomma o di dimensioni ridotte.

	<i>FRESENIUS</i>	<i>BD PLASTIPAK</i>	<i>IVAC</i>	<i>CODAN</i>
<i>Pistone a cui è stato rimosso il cappuccio in gomma</i>				
<i>Pistone integro</i>				
<i>Compliance [$\mu\text{l}/\text{mmHg}$]</i>	<i>1.85</i>	<i>1.67</i>	<i>1.54</i>	<i>1.01</i>

Tabella 1.3 – Raffigurazione del pistone delle siringhe oggetto dell'esperimento, con e senza cappuccio in gomma. Sono inoltre riportati i valori della compliance per ogni siringa analizzata [4].

Un'altra finalità degli esperimenti fin qui illustrati è quella di valutare il tempo di occlusione in funzione della dimensione della siringa utilizzata [13, 15, 17]. Il tempo di occlusione è definito come il tempo necessario affinché l'allarme della pompa suoni, a seguito di un aumento di pressione nella linea di infusione. L'allarme sonoro è uno strumento che consente ai clinici di essere a conoscenza dell'avvenuta occlusione all'interno del sistema e prendere provvedimenti per ripristinare la corretta infusione. Affinchè il paziente non rimanga a lungo sprovvisto dell'infusione, il tempo di occlusione dovrebbe essere il minore possibile. Gli esperimenti hanno dimostrato come il tempo di

occlusione sia direttamente proporzionale alla taglia della siringa utilizzata [13, 15]. In figura 1.7 è riportato il tempo di occlusione in funzione della taglia della siringa: come si può osservare, il tempo di occlusione misurato con una siringa da 60 ml è circa 8 volte maggiore di quello che si ottiene con una siringa da 10 ml. Il paziente dunque rimarrebbe senza infusione per un periodo maggiore di un'ora, nonostante egli necessiti di un'infusione continua nel tempo. La ragione per cui il tempo di occlusione aumenta proporzionalmente alla taglia della siringa è ancora una volta causato dalla compliance: una siringa di taglia maggiore prevede un cappuccio in gomma di dimensioni maggiori. L'aumentata pressione all'interno del fluido non viene trasmessa al sensore di pressione della pompa tanto rapidamente quanto avviene nelle siringhe di piccole dimensioni.

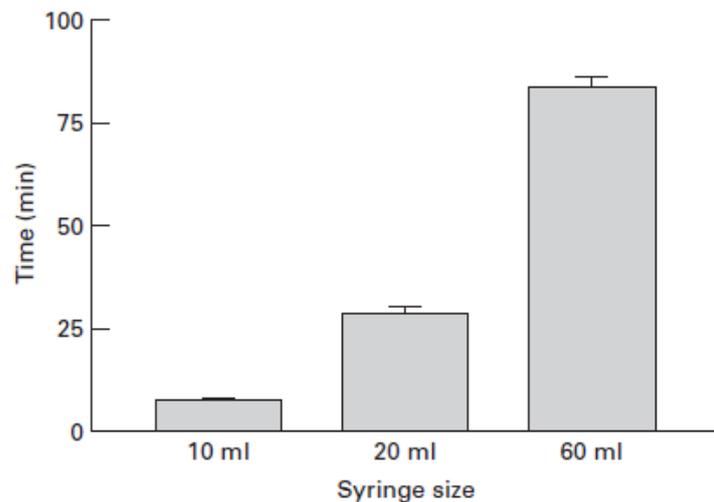


Figura 1.7 – Tempo necessario affinché l'allarme della pompa suoni, dopo che si è verificata un'occlusione nella linea di infusione, in funzione della taglia della siringa [15].

Oltre alla compliance della siringa è stata calcolata quella relativa ai tubi di estensione [13]. Al fine di misurare il bolo di acqua in seguito alla rimozione della pressione di occlusione nel tubo, il rubinetto a tre vie è stato posizionato a valle del tubo di estensione e la pompa accesa con una portata di 1 ml/h. L'esperimento analizza tre diversi modelli di tubi di lunghezza pari a 2 metri: il primo è il tubo di estensione Injectomat-Line, 9011971; il secondo Syringe Extension Set, 30402M/652403; il terzo Syringe Extension Set, G30653M/65241, usando due taglie di siringa, da 10 ml e da 50 ml. Poiché i valori

calcolati tengono conto anche della compliance della siringa, la compliance del tubo è stata calcolata come:

$$C_{tubo} = C_{sistema} - C_{siringa} \quad (1.3)$$

dove

$C_{sistema}$ è la compliance calcolata dell’intero sistema composto da siringa e tubi,

$C_{siringa}$ è la compliance delle siringhe, misurata precedentemente.

I valori calcolati della compliance sono rispettivamente 0.05 $\mu\text{l}/\text{mmHg}$, 0.35 $\mu\text{l}/\text{mmHg}$ e 0.28 $\mu\text{l}/\text{mmHg}$. In figura 1.8 viene riportato il valore del tempo di occlusione misurato con la siringa da 50 ml, con quella da 10 ml e per la linee composte da siringa e tubi di estensione. Come si può osservare, il tempo di occlusione è maggiore nel caso della siringa di volume pari a 50 ml, come già stato detto in precedenza. Si può inoltre osservare come i tubi poco complianti diano un contributo nullo al tempo di occlusione; i tubi con compliance maggiore invece comportano un aumento del tempo di occlusione maggiore di 5 minuti.

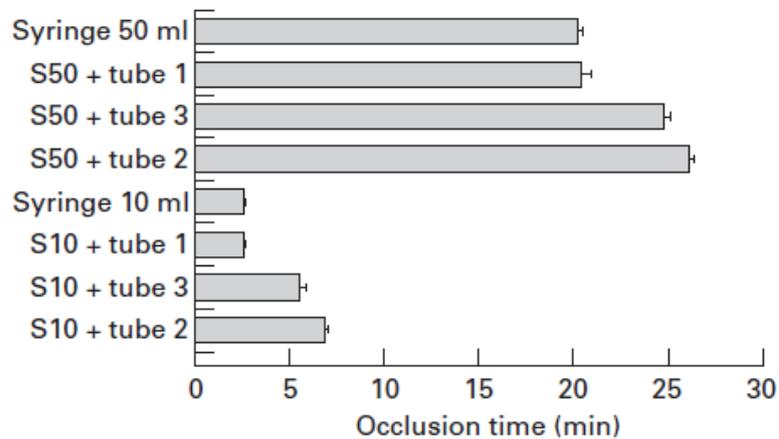


Figura 1.8 – Tempo di occlusione in funzione della siringa e del modello di tubo analizzato. (tube 1): Injectomat-Line, 9011971; (tube 2): Syringe Extension Set, 30402M/652403; (tube 3): Syringe Extension Set, G30653M/652411 [13].

1.3.2 Spostamento verticale della pompa a siringa

Un'altra tipologia di esperimenti prende in analisi lo spostamento verticale della pompa durante il suo funzionamento. E' pratica comune infatti nei reparti di terapia intensiva neonatale staccare la pompa dalla docking-station e posizionarla in un vano al di sotto dell'incubatrice, nei casi in cui il paziente debba essere spostato rapidamente [4, 18, 19, 20, 21, 22, 23], come mostrato in figura 1.9.

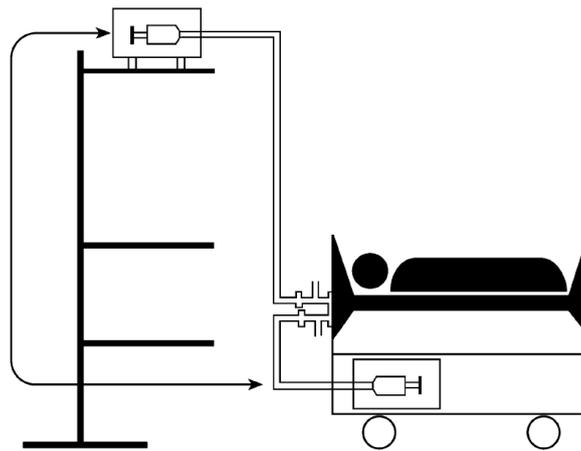


Figura 1.9 – Illustrazione della spostamento della pompa in caso in cui il paziente debba essere spostato rapidamente [18].

Lo spostamento della pompa dalla sua sede genera instabilità emodinamica a seguito di infusioni di dopamina o epinefrina [18, 19, 24, 25], o effetti sedativi indesiderati a seguito di un intervento chirurgico [19]. Il movimento della pompa produce infatti ZDDT, volumi aspirati dalla linea di infusione e boli che causano una scorretta somministrazione del farmaco, producendo gli effetti sopra descritti. Per comprendere appieno il fenomeno, viene riportata la figura 1.10 che illustra il volume di farmaco infuso al paziente in funzione del tempo, durante il movimento della pompa a siringa: dopo aver acceso la pompa e raggiunto la condizione stazionaria all'uscita del tubo, la pompa viene abbassata al di sotto del paziente (punto 1). In seguito all'abbassamento, segue un periodo in cui, non solo non arriva farmaco al paziente, ma una parte di volume già infuso, viene "aspirato" dalla linea di infusione (tratto 2); ad esso segue un ZDDT (tratto 3). Successivamente l'infusione riprende, ma più lentamente rispetto all'infusione precedente lo spostamento della pompa (tratto 4). Il periodo di tempo che trascorre dall'abbassamento della pompa

alla ripresa di una corretta infusione (tratto 6) rappresenta il tempo trascorso senza un’infusione efficiente per il paziente. Dopo che l’infusione ha ripreso il normale andamento, la pompa è innalzata alla posizione originaria (punto 7): lo spostamento causa un bolo di farmaco al paziente (tratto 7 - 8), seguito dal ripristino della corretta infusione (punto 8).

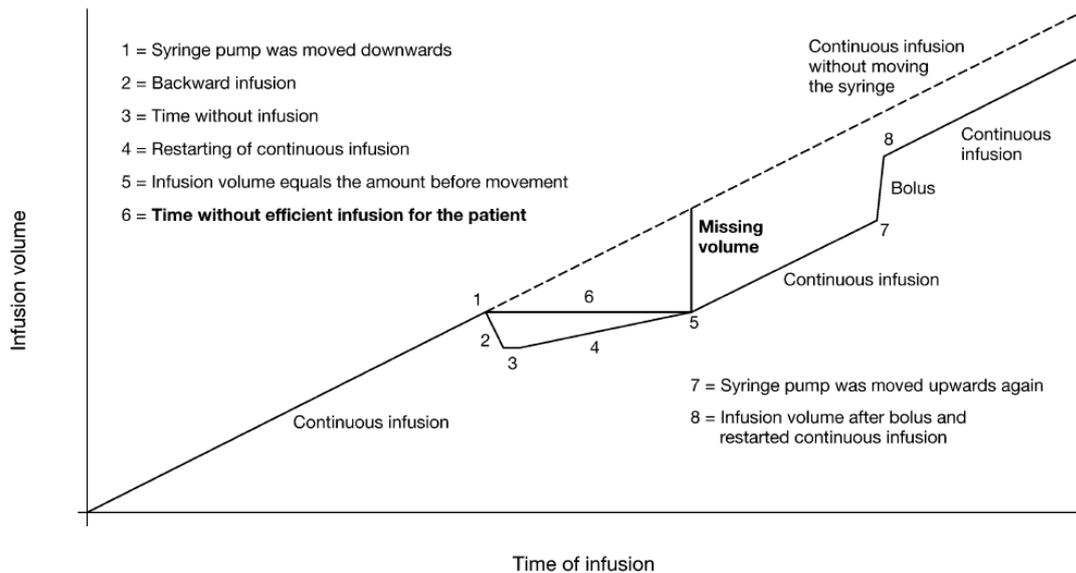


Figura 1.10 – Volume di farmaco infuso in funzione del tempo, durante lo spostamento della pompa a siringa [18].

Le cause che producono il fenomeno appena descritto sono di diversa natura: il modello di pompa utilizzato, la compliance dei tubi di estensione, la taglia della siringa utilizzata, l’entità dello spostamento della pompa. Si prenda in esame la situazione in cui la pompa è posizionata nella configurazione iniziale. La pressione contro cui la pompa deve erogare la portata di farmaco è data dalla somma di due contributi:

$$P = P_1 + P_2 = RQ + P_{paz} \quad (1.4)$$

dove

P_2 è la pressione venosa del neonato,

P_1 è la perdita di carico distribuita lungo il tubo di estensione e, se si ipotizza il tubo orizzontale, rettilineo, a pareti rigide e flusso laminare e sviluppato, la perdita di carico può essere calcolata attraverso la relazione di Poiseuille:

$$P_1 = RQ = \frac{8\mu l}{\pi R^4} Q \quad (1.5)$$

dove

μ è la viscosità dinamica del fluido, espressa in Pa·s,

l è la lunghezza del tubo in metri,

R è il raggio del tubo in metri,

Q è la portata del farmaco, espressa in m³/s.

Se si considera poi il momento in cui la pompa viene abbassata, la pressione contro cui essa deve erogare la portata aumenta a causa di un terzo contributo, dato dalla pressione idrostatica esercitata dal fluido all'interno del tubo:

$$P = P_1 + P_2 + P_3 \quad (1.6)$$

dove

$$P_3 = \rho gh \quad (1.7)$$

dove

ρ è la massa volumica del liquido, espressa in kg/m³,

g è l'accelerazione di gravità, espressa in m/s²,

h è l'abbassamento della pompa, in metri.

Poichè la pompa a siringa è una pompa volumetrica, l'aumento della pressione a valle del sistema non influenza la portata erogata dalla pompa stessa. Tuttavia, in presenza di tubi di estensione complianti, l'aumento di pressione può causare un ZDDT, in quanto una parte del volume di farmaco erogato dalla pompa viene accumulato all'interno del tubo, la cui sezione aumenta a seguito dell'aumento di pressione. Anche la compliance della siringa può determinare un ZDDT, a seguito della compressione del cappuccio in gomma dello stantuffo. Gli esperimenti riportati in letteratura dimostrano come il ZDDT aumenti in modo direttamente proporzionale alla taglia della siringa e alla compliance del tubo. In tabella 1.4 sono riportati i valori di ZDDT in funzione della dimensione della siringa utilizzata, quando la portata impostata è 1 ml/h: come si può osservare, il ZDDT cresce in modo direttamente proporzionale alla dimensione della siringa utilizzata e all'abbassamento della pompa, a causa della pressione idrostatica. Dalla tabella 1.4 inoltre è possibile osservare che a parità di taglia della siringa e spostamento della pompa, il ZDDT varia con il modello di siringa utilizzato. In particolare i casi 2 e 3 riportano i valori di ZDDT per le siringhe illustrate in tabella 1.3. Il ZDDT per la siringa del caso 3 è due volte maggiore a quello riportato per il caso 4, a causa della maggiore compliance della prima rispetto alla seconda.

<i>Caso</i>	<i>Modello siringa</i>	<i>Taglia siringa [ml]</i>	<i>Spostamento pompa [m]</i>	<i>ZDDT [s]</i>	<i>Riferimento</i>
1	Terumo®	20	-0.5	217	[20]
2	Codan	50	-0.5	198	[4]
3	Injectomat, Fresenius	50	-0.5	384	[4]
4	Injectomat	50	-1.3	417	[18]
5	BD Plastipak	50	-1.3	600	[14]

Tabella 1.4 – Valori di ZDDT in funzione del modello e della taglia della siringa utilizzata e dell’abbassamento della pompa.

In tabella 1.5 sono riportati i valori di ZDDT in funzione del modello di tubo e della relativa compliance, misurati con una portata di infusione pari a 1 ml/h: come si può osservare, il ZDDT aumenta proporzionalmente alla compliance del tubo [21].

<i>Caso</i>	<i>Modello tubo</i>	<i>ZDDT [s]</i>	<i>Compliance [μl/mmHg]</i>
1	Injectomat Line PEL Fresenius, REF 9000951	0.5 (\pm 0.9)	0.48 (\pm 0.17)
2	Injectomat-Line Fresenius, REF 9011971	2.9 (\pm 1.5)	0.58 (\pm 0.11)
3	Syringe Extension Set IVAC Medical SYSTEM, REF G30402/652393	2.1 (\pm 1.0)	1.55 (\pm 0.26)
4	Syringe Extension Set IVAC Medical SYSTEM, REFG30653M/652411	7.6 (\pm 1.8)	1.72 (\pm 0.22)
5	Syringe Extension Set IVAC Medical SYSTEM, REF G30402M/652403	11 (\pm 0.8)	2.15 (\pm 0.26)

Tabella 1.5 – Valori di ZDDT e compliance in funzione del modello del tubo di estensione analizzato.

Si consideri ora il riposizionamento della pompa all'altezza originaria. La pressione a valle della pompa torna ad essere data dai contributi P_1 e P_2 . La rimozione del contributo relativo alla pressione idrostatica fa sì che la pressione nella linea di infusione diminuisca. Successivamente quindi la sezione del tubo di estensione e il cappuccio in gomma dello stantuffo della siringa ritornano alle dimensioni indeformate causando un bolo inaspettato di farmaco al paziente, tanto maggiore quanto maggiore è la compliance della linea di infusione [14, 4, 20].

Una delle possibili cause degli errori di somministrazione del farmaco durante lo spostamento della pompa è il modello della pompa utilizzata [19, 18, 22]. Alcuni modelli di pompa a siringa permettono un modesto gap tra le ali dello stantuffo della siringa e il piatto del pistone della pompa, al fine di garantire un facile inserimento della siringa nella sua sede, come mostrato in figura 1.11: in figura 1.11 (a) è mostrata la posizione delle ali dello stantuffo durante l'infusione del farmaco mentre la pompa è sulla docking station; il gioco tra la pompa e lo stantuffo è alla destra delle ali della siringa. In questa configurazione la siringa è a stretto contatto con il motore della pompa e l'infusione avviene correttamente. In figura 1.11 (b) è riportata l'immagine della posizione delle ali dello stantuffo a seguito dello spostamento della pompa: in questa configurazione il gap è spostato alla sinistra dello stantuffo della siringa. La distanza dello stantuffo della siringa dal motore della pompa causa un ZDDT e un volume aspirato quando la pompa viene abbassata, e un bolo conseguente il riposizionamento della pompa nella sua sede originaria. A seconda del modello della pompa, il gioco tra pompa e siringa può corrispondere ad un volume compreso tra 1 e 3 ml che arriva indesiderato al paziente, senza che l'allarme suoni.

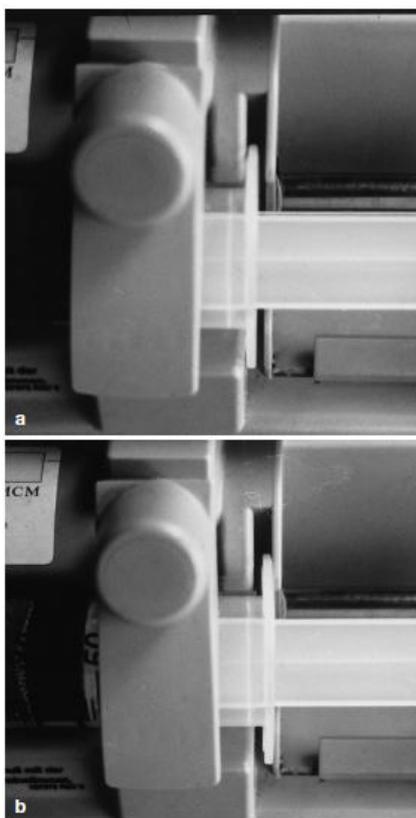


Figura 1.11 – Gioco tra la pompa e le ali dello stantuffo della siringa. (A): gioco durante l'infusione continua senza spostamento della pompa; (B): gioco a seguito dello spostamento della pompa [19].

In tabella 1.6 sono riportate diverse pompe, al fine di illustrare come il gioco tra pompa e siringa dipenda dal modello della pompa analizzato.

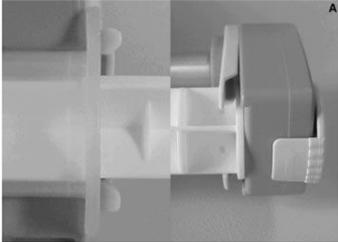
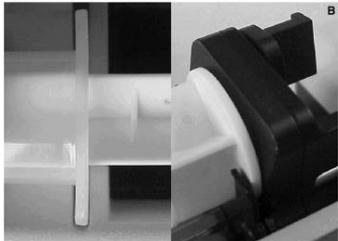
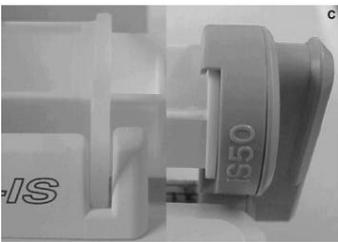
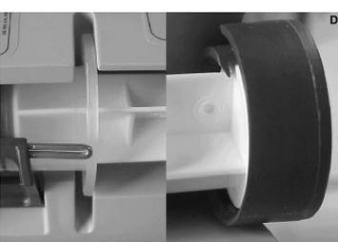
<p>BRAUN PERFUSOR COMPACT</p>		<p>Niente gioco tra ali della siringa e alloggiamento della pompa</p>
<p>IVAC P4000</p>		<p>Moderato gioco</p>
<p>FRESENIUS INJECTOMAT cp-IS</p>		<p>Moderato gioco</p>
<p>ARCOMED SYRAMED μSP6000</p>		<p>Elevato gioco tra le ali della siringa e l'alloggiamento della pompa. Può creare volumi indesiderati di farmaco durante il movimento della pompa</p>

Tabella 1.6 – Modelli, dettagli delle pompe e descrizione dei problemi relativi alle pompe [26].

Un esperimento descritto in letteratura prende in analisi cinque diverse pompe a siringa, al fine di valutare se il modello della pompa influenza l'infusione del farmaco durante lo spostamento della pompa stessa [19]. Il set-up sperimentale prevede l'utilizzo di una pompa a siringa, di una siringa da 50 ml alla quale è collegato un tubo di estensione che

termina in un contenitore posizionato su una bilancia. La siringa e il tubo sono riempiti di fluido prima dell’inizio dell’esperimento. La portata impostata sulla pompa è pari a 1 ml/h. Dopo aver acceso la pompa e raggiunto la portata desiderata all’uscita, la pompa viene innalzata di 1 metro e successivamente riportata all’altezza originaria. Durante l’esperimento sono misurati il ZDDT, il bolo conseguente all’elevazione del device e il volume aspirato dal contenitore in seguito al riposizionamento della pompa all’altezza originaria. In tabella 1.7 sono riportati i valori misurati per le cinque pompe studiate.

	Braun Perfusor FM	Braun Perfusor Secura FT	P 4000	BD Modular	BD Pilot C
BI_v (ml)	0.19	0.52	1.21	1.36	2.28
BA_v (ml)	0.06	0.06	0.24	0.34	0.28
ZI_t (min)	8	24	44	61	105

Tabella 1.7 – Bolo (BI_v), volume aspirato (BA_v) e ZDDT (ZI_t), in funzione di cinque diversi modelli di pompa [19].

Come si può osservare dalla tabella, i valori riportati variano significativamente a seconda del modello utilizzato. In particolare la pompa BD Pilot C presenta i valori più elevati di bolo e ZDDT: il bolo corrisponde a 2.3 volte circa il volume che il paziente dovrebbe ricevere in un’ora con una portata pari a 1 ml/h. Il valore del ZDDT corrisponde a circa due ore di infusione nulla, nonostante la pompa sia accesa e nessun allarme avvisi i clinici della mancata somministrazione. I valori del volume aspirato non sono significativi per nessuno dei modelli di pompa analizzati; tuttavia se l’infusione del farmaco è intravenosa, il volume aspirato corrisponderebbe ad un volume di sangue all’interno del catetere. Poichè al volume aspirato consegue un ZDDT, il rischio che il catetere si occluda a causa di un coagulo di sangue è elevato. A titolo esemplificativo è riportato in figura 1.12 l’andamento del volume infuso in funzione del tempo, per i modelli di pompa Braun Perfusor FM e BD Pilot C: si può osservare come l’entità del bolo, del volume aspirato e del ZDDT cambino a seconda del modello di pompa utilizzato, nonostante le condizioni al contorno siano le stesse.

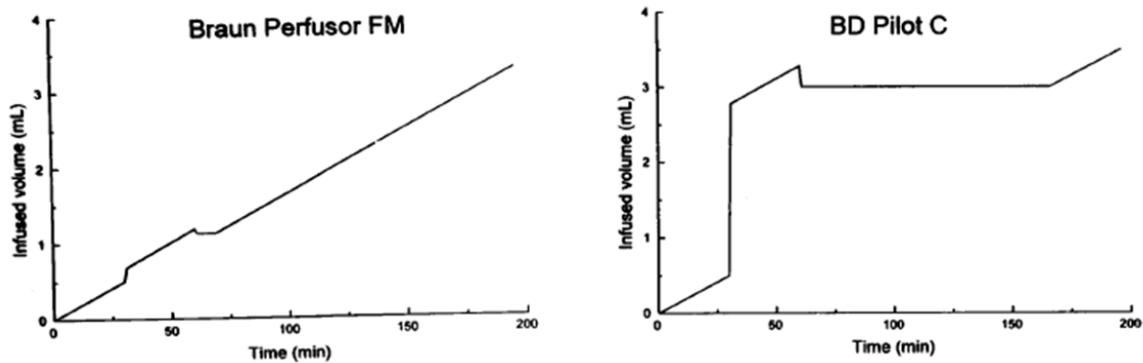


Figura 1.12– Volume infuso in funzione del tempo, a seguito dell'innalzamento della pompa e al suo successivo riposizionamento all'altezza originaria [19].

Un esperimento riportato in letteratura dimostra come il ZDDT e il bolo di farmaco che raggiunge il paziente, a seguito di uno spostamento della pompa, possano causare instabilità emodinamica in pazienti a cui vengono somministrati farmaci vasoattivi [20]. L'esperimento viene realizzato in vivo su conigli. Dopo aver indotto uno shock emorragico, l'animale è collegato ad una pompa a siringa contenente norepinefrina che somministra il farmaco attraverso un catetere venoso. La norepinefrina è infusa al fine di stabilizzare la pressione sistemica. Dopo aver accertato che la pressione si sia stabilizzata, la pompa viene abbassata di cinquanta centimetri al di sotto dell'animale. Trascorsi cinque minuti, la pompa viene alzata al di sopra del livello dell'animale di cinquanta centimetri. Due trasduttori di pressione vengono utilizzati per monitorare la pressione arteriosa all'interno dell'animale e la pressione nella linea di infusione. In figura 1.13 viene mostrata la variazione della pressione arteriosa e della pressione interna al sistema di infusione in funzione degli spostamenti della pompa.

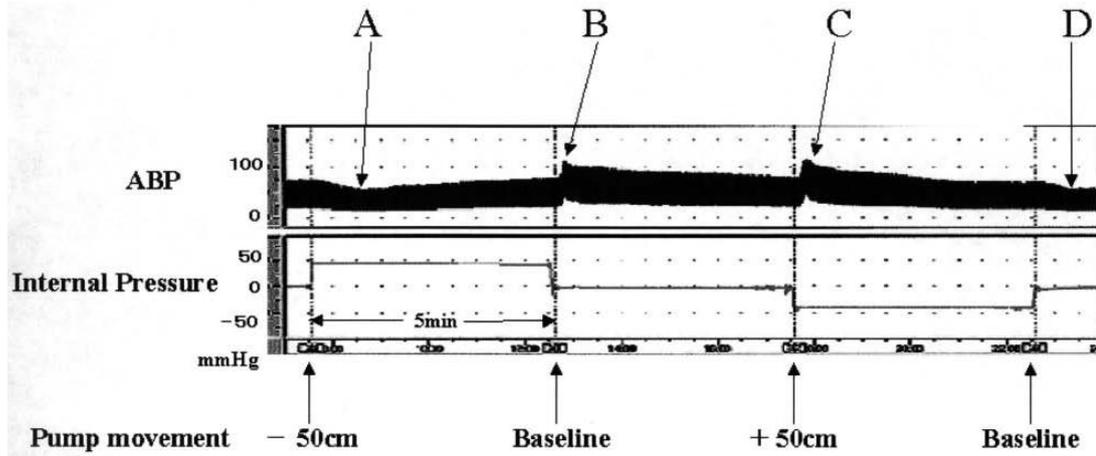


Figura 1.13 - ABP = pressione arteriosa; IP = pressione interna al sistema di infusione; (A; D) la pressione arteriosa decresce in seguito all'abbassamento della pompa. (B; C) la pressione arteriosa diminuisce come conseguenza dell'innalzamento della pompa [21].

Come si può osservare dalla figura 1.13, la pressione varia al variare dello spostamento della pompa rispetto al livello originario: quando la pompa viene abbassata, la pressione interna al sistema di infusione aumenta a causa del contributo della pressione idrostatica mentre la pressione arteriosa sistemica diminuisce a causa della mancata infusione causata dal ZDDT (punti A e D in figura); viceversa ad un innalzamento della pompa corrisponde una diminuzione della pressione interna al sistema e un aumento della pressione arteriosa conseguente al bolo improvviso di farmaco (punti B e C in figura). Uno spostamento della pompa quindi non solo crea una variazione di pressione all'interno della linea di infusione, ma genera anche un'instabilità emodinamica nel paziente inspiegata da parte dei clinici.

1.3.3 I connettori

Dopo aver analizzato gli esperimenti riguardanti le siringhe, i tubi di estensione e le pompe a siringa, si analizza lo stato dell'arte relativo ai connettori. Come illustrato in precedenza, i connettori sono dei dispositivi che consentono di convogliare in un unico catetere farmaci provenienti da diverse linee di infusione. In commercio esistono varie tipologie di connettori: costituiti da una serie di rubinetti a tre vie, in parallelo a due ingressi comunemente chiamati connettori a "Y", in parallelo a quattro ingressi ed altri ancora.

I risultati riportati in letteratura riguardano prove sperimentali in vitro in cui è simulata la somministrazione di un farmaco e della parenterale attraverso diversi modelli di connettori.

Gli esperimenti descrivono la dinamica del trasporto del farmaco all'interno del connettore a seguito del transitorio di accensione o spegnimento della pompa a siringa che somministra il farmaco. Lo scopo degli esperimenti è dimostrare che il tempo di attraversamento del connettore da parte del farmaco è direttamente proporzionale al volume di priming del connettore stesso [27, 28, 29, 30].

Un esperimento condotto su due diverse tipologie di connettori dimostra come effettivamente il design e il volume di priming dei connettori siano caratteristiche rilevanti nella corretta somministrazione di farmaci [31]. In questa esperienza di laboratorio viene studiato il comportamento di due connettori a sei ingressi, di cui uno costituito da una serie di cinque rubinetti a tre vie uniti insieme, e un altro (denominato "MIC", Modified Infusion Connector), appositamente sviluppato dagli autori per minimizzare il volume di priming. Il MIC è costituito da sei ingressi in parallelo, una piccola camera di miscelamento e un'uscita comune, come rappresentato in figura 1.14.

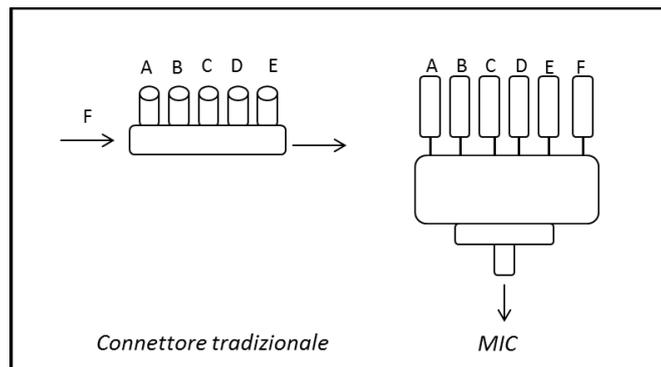


Figura 1.14 - Schematizzazione dei due connettori utilizzati: a sinistra il connettore con sei ingressi in serie; a destra il connettore in parallelo, appositamente progettato per ridurre il volume di priming.

L'esperimento condotto simula un caso clinico tipico della terapia intensiva neonatale: prevede di collegare sei diverse linee di infusione, costituite da sei diverse pompe con attaccati i relativi tubi di estensione, una ad ogni ingresso del connettore. Le portate impostate sulle pompe sono: una, 8 ml/h per una pompa che infonde acqua deionizzata che simula la somministrazione di parenterale al neonato, con accesso dedicato (ingresso F in figura); 0.1 ml/h per quattro infusioni contenenti anch'esse acqua deionizzata e un'infusione a 0.1 ml/h contenente colorante, che simula il farmaco oggetto dello studio.

Le pompe sono accese e dopo 30 minuti la portata impostata per il colorante viene duplicata. Lo studio vuole dimostrare come il tempo di raggiungimento delle condizioni

stazionarie nell’infusione di un farmaco dipendano dalla scelta del connettore. In tabella 1.8 sono riassunti i tempi necessari al raggiungimento delle condizioni stazionarie in uscita.

<i>Connettore - accesso</i>	<i>tempo affinché la portata in uscita raddoppi [min]</i>
Connettore tradizionale – accesso A	32
Connettore tradizionale – accesso E	7.5
Connettore MIC – qualsiasi accesso	14

Tabella 1.8 - Tempi di raggiungimento dello steady-state in uscita in funzione del connettore e dell’accesso utilizzato [31].

Se si considera il connettore appositamente progettato, risulta chiaro che i tempi di somministrazione del colorante sono indipendenti da quale ingresso (A, B, C, D o E) viene utilizzato. Nel caso invece del connettore tradizionale, la scelta dell’ingresso del colorante influenza il tempo necessario affinché il neonato riceva il farmaco. Si pensi ad esempio al colorante in ingresso A piuttosto che E: nel primo caso il farmaco impiegherà maggior tempo a raggiungere il paziente; nel secondo caso il volume che il farmaco deve attraversare prima di arrivare al paziente è minore e conseguentemente sono minori i tempi di somministrazione, a parità di portata impostata. Quello che appare evidente è che il tempo minore è dato dal connettore tradizionale con accesso prossimale al paziente (E); tuttavia se il neonato necessita di più di un’infusione, il connettore che minimizza i tempi di infusione è il MIC in quanto la somministrazione è indipendente dall’accesso utilizzato. Nonostante questo esperimento dimostri come il tempo di infusione sia funzione sia dell’accesso che del design del connettore, non è possibile avanzare ipotesi maggiori sulla corretta scelta del dispositivo in quanto gli autori dell’articolo non hanno riportato il volume di priming di entrambi i connettori.

Un altro esperimento condotto prende in considerazione ancora due diversi connettori, di cui uno costituito da una serie di quattro rubinetti a tre vie e l’altro solitamente usato per microinfusioni, a sua volta costituito da una serie di due connettori (1 e 2 in figura 1.15) con tre ingressi in parallelo (a, b, c) [32].

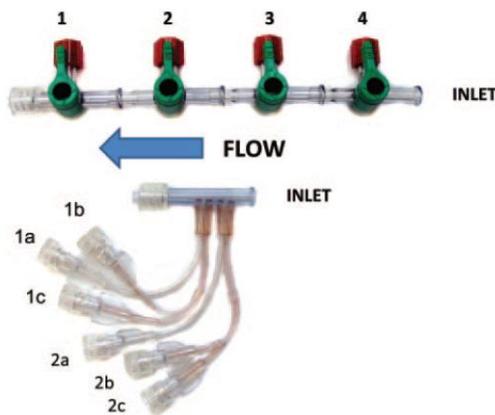


Figura 1.15– In alto: connettore in serie; in basso: connettore per microinfusioni, usati per l'esperimento [32].

In questo caso la soluzione fisiologica che simula la parenterale ha un accesso dedicato in entrambi i connettori (segnato come “inlet” in figura). La pompa a siringa che somministra il colorante viene attaccata, a seconda della prova effettuata, all'ingresso 1, 2 o 4 nel connettore in serie e ad un ingresso 1 o un ingresso 2 nel connettore per le microinfusioni. Le portate impostate sono 10 ml/h e 3 ml/h rispettivamente per la soluzione fisiologica e per il colorante. La pompa relativa alla soluzione fisiologica viene accesa e, solo quando in uscita al catetere si raggiunge la condizione di stazionarietà, viene accesa anche la pompa che infonde il colorante. Il tempo di accensione di quest'ultima viene considerato come tempo zero nell'esperimento. Anche in questo caso lo studio vuole dimostrare come un elevato volume di priming del connettore influenzi il tempo di somministrazione del farmaco. In figura 1.16 viene mostrata la somministrazione del colorante in uscita dal catetere in funzione del tempo, per i diversi ingressi considerati. Dal grafico si osserva per tutti gli ingressi un tempo in cui la somministrazione è nulla (ZDDT) e un tempo di transitorio affinché la portata in uscita uguagli quella impostata sulla pompa. Il transitorio inoltre risulta essere più lento per il connettore in serie.

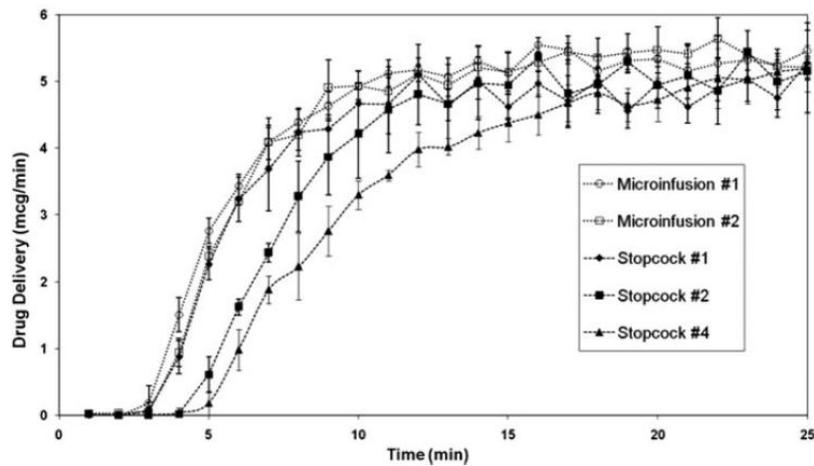


Figura 1.16 – Portata di farmaco in funzione del tempo e dell’ingresso utilizzato per il colorante [32].

In tabella 1.9 è riportato, per ogni ingresso del connettore, il “tempo di onset”. Questo è definito come:

$$t_{onset} = ZDDT + \frac{1}{2} t_{trans} \quad (1.8)$$

dove

$ZDDT$ è il tempo durante il quale la concentrazione di farmaco all’uscita del connettore è nulla,

t_{trans} è la differenza tra il tempo di raggiungimento della condizione stazionaria all’uscita e il $ZDDT$.

E’ inoltre riportato il volume morto: esso rappresenta il volume di colorante necessario a riempire il connettore dall’ingresso all’inizio del catetere.

	<i>Connettore in serie</i>			<i>Connettore per le microinfusioni</i>	
INGRESSO	1	2	4	1a	2a
TEMPO DI ONSET [min]	5.18	7.11	8.2	4.90	5.83
VOLUME MORTO [ml]	0.61	0.89	1.46	0.65	0.75

Tabella 1.9 - tempi di onset [min] e volumi morti [ml] del connettore in serie e del connettore in parallelo [32].

Come si può osservare dalla figura 1.16 e dalla tabella 1.8, il ZDDT è direttamente proporzionale al volume morto che il farmaco deve riempire prima di arrivare al catetere: in particolare nel caso del connettore in serie, in cui il volume morto tra il primo e il quarto ingresso si differenzia di circa 0.8 ml, il tempo di somministrazione nulla può variare di più di tre minuti. Nel caso invece del connettore per le microinfusioni, il volume morto di entrambi gli ingressi è paragonabile al volume morto del primo ingresso del connettore in serie e dunque anche il tempo sarà paragonabile. Il tempo di onset si differenzia molto tra connettore in serie e in parallelo: mentre con il connettore in parallelo si raggiunge una condizione di stazionarietà sull'uscita dopo circa dieci minuti, con il connettore in serie e ingresso 4, la condizione stazionaria sarà raggiunta dopo oltre diciassette minuti. Quest'ultimo valore può essere clinicamente rilevante quando il neonato necessita di un'infusione rapida di un farmaco.

Un altro esperimento che dimostra come il volume di priming sia determinante nella scelta del connettore, è quello condotto da Bartels et al. [33, 34].

Il set-up sperimentale prevede una configurazione in cui sono presenti due pompe a siringa, una con siringa contenente soluzione fisiologica che simula la parenterale e l'altra con colorante che simula il farmaco. Le linee di infusione in questo caso sono collegate ad un connettore a "Y" il quale termina con un catetere venoso. Prima di accendere le pompe, il connettore a "Y" viene riempito in due modalità diverse, chiamate rispettivamente "unprimed" e "primed": nella prima il connettore è riempito solo di soluzione fisiologica (figura 1.17, riquadro rosso), mentre nella seconda la parte di connettore precedente la camera di miscelamento, chiamato volume di priming, viene riempita con il colorante (figura 1.17, riquadro verde).

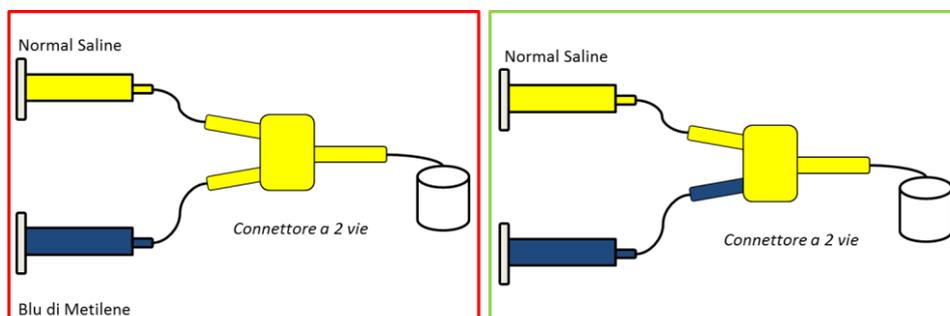


Figura 1.17 - Le due diverse modalità di riempimento del connettore: (riquadro rosso) condizione "unprimed"; (riquadro verde) condizione "primed".

Successivamente in entrambi i casi è accesa la pompa che infonde la soluzione fisiologica con una portata di 1.5 ml/h e, dopo aver raggiunto la condizione di stazionarietà in uscita, viene accesa anche la pompa contenente il colorante, con una portata di 0.5 ml/h. Il volume di liquido uscente dal catetere viene pesato su una bilancia elettronica e la quantità di colorante calcolata tramite spettrofotometria. Viene quindi misurato il tempo di onset. In figura 1.18 è riportata la portata di farmaco in uscita dal connettore in funzione del tempo.

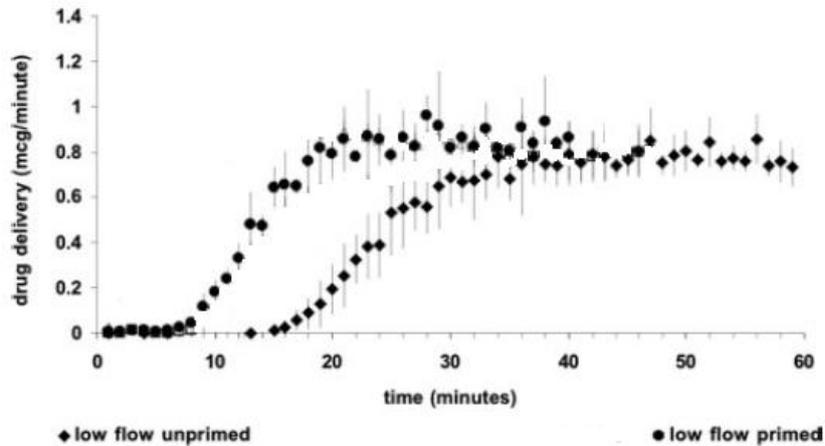


Figura 1.18 – Portata di farmaco in funzione del tempo nel caso “unprimed” e nel caso “primed” [33].

Dopo aver raggiunto la condizione di stazionarietà all’uscita del catetere, la pompa che infonde il colorante viene spenta e misurato il tempo necessario affinché la portata di colorante in uscita dal catetere raggiunga la metà del valore prima impostato sulla pompa (tempo di “offset”). I risultati sono mostrati in figura 1.19:

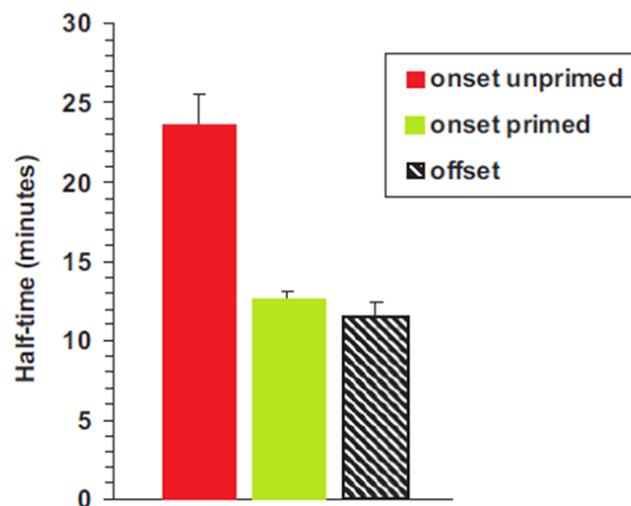


Figura 1.19 - Tempi di onset nelle modalità “primed” e “unprimed” e tempo di offset [33].

Poichè i valori del volume di priming e del volume della rimanente parte del connettore e del catetere (chiamato dagli autori “volume morto”) sono noti e sono rispettivamente 0.14 ml e 0.34 ml, è possibile trarre alcune conclusioni dai risultati: si consideri ancora la semplice equazione che esprime proporzionalità diretta tra il tempo impiegato dal farmaco per raggiungere l'uscita del catetere e il volume che esso deve attraversare, con una portata impostata costante.

Nel caso “primed” si avrà che:

$$\tau = \frac{V}{Q_P + Q_D} = \frac{0,34}{2} \cong 10 \text{ min} \quad (1.9)$$

Nel caso “unprimed” invece:

$$\tau = \frac{V}{Q_P + Q_D} = \left(\frac{0,14}{0,5} + \frac{0,34}{2} \right) \cong 27 \text{ min} \quad (1.10)$$

L'esperimento ancora una volta dimostra come volumi di priming e volumi morti del connettore riducano i tempi di somministrazione del farmaco. Queste considerazioni tuttavia rimangono ancora di carattere qualitativo, in quanto gli autori non descrivono nel dettaglio i fenomeni fisici che accadono all'interno del connettore.

Un'altra problematica riscontrata riguarda il movimento del connettore durante l'infusione dei farmaci [31]: durante gli esperimenti è stato osservato come il tempo affinché il farmaco raggiunga il paziente dipende non solo dal tempo necessario ad attraversare il connettore, ma anche dal suo spostamento durante l'infusione. Infatti è stato osservato come la manipolazione del dispositivo possa aumentare i tempi di somministrazione di ben sei volte rispetto all'infusione senza spostamento del connettore. Questi movimenti sono inevitabili poichè il personale medico e i parenti del paziente devono necessariamente spostare il neonato in varie occasioni; d'altro canto il neonato stesso, pur muovendosi relativamente poco, può essere involontariamente una causa di questo problema.

In conclusione il connettore, se non ben progettato, se scelto non accuratamente per l'infusione in neonati, o se utilizzato in maniera scorretta, può essere una notevole fonte di ritardi e di cattiva somministrazione del farmaco a pazienti già criticamente malati.

Gli studi riportati in questo capitolo riguardano prove sperimentali relative ad ogni componente della linea di infusione e alle modalità con le quali il sistema viene comunemente utilizzato. Tuttavia gli esperimenti realizzati apportano risultati di carattere

qualitativo, che non descrivono appieno la dinamica del trasporto del farmaco. Pertanto nei capitoli successivi saranno analizzati nel dettaglio i fenomeni che avvengono all'interno dei dispositivi durante la somministrazione dei farmaci; particolare attenzione sarà data allo studio di un connettore a vie multiple.

CAPITOLO 2

***Prove sperimentali sulla pompa a
siringa e sul tubo di estensione***

2.1 Introduzione

Nel capitolo precedente si sono illustrate le problematiche associate al sistema utilizzato per infondere farmaci e parenterale ai pazienti nei reparti di terapia intensiva neonatale. Come emerge dalla letteratura, le cause relative ai problemi descritti dipendono dalle caratteristiche tecniche dei componenti della linea di infusione e dalla modalità con cui essi sono utilizzati dal personale clinico. Lo scopo di questo lavoro di tesi è analizzare nel dettaglio i dispositivi del sistema di infusione, al fine di valutare quali componenti siano la fonte delle problematiche riscontrate. In particolare si prenderanno in esame i dispositivi comunemente utilizzati nel reparto di patologia neonatale dell'ospedale A. Manzoni di Lecco, con il quale il LaBS collabora. In questo capitolo si analizzeranno: una pompa a siringa utilizzata per infondere un farmaco al neonato; due siringhe di taglie diverse, le cui dimensioni sono standard e specificamente scelte per essere alloggiare correttamente all'interno del vano porta siringa della pompa; un tubo di estensione che collega la siringa al connettore. Nei successivi capitoli saranno analizzati nel dettaglio un connettore utilizzato per l'infusione multipla di farmaci e parenterale e un catetere per vena/arteria ombelicale.

2.2 Prove sperimentali sulla pompa a siringa

La pompa comunemente utilizzata nel reparto di patologia neonatale dell'ospedale A. Manzoni di Lecco è la pompa a siringa Asena™ CC della Alaris® Medical System, mostrata in figura 2.1. La pompa oggetto dello studio è una pompa volumetrica di semplice utilizzo, dotata di un'interfaccia per l'impostazione di parametri quali il modello di siringa utilizzato e la portata volumetrica desiderata. È inoltre provvista di un trasduttore di pressione nella linea di infusione per il monitoraggio della pressione, che fa scattare un allarme sonoro quando la pressione nella linea di infusione supera un valore soglia, precedentemente fissato dall'utente.



Figura 2.1 – Pompa Asena™ CC, Alaris® Medical System.

Le siringhe oggetto dello studio sono siringhe da 10 e 50 ml in materiale polimerico e provviste di una scala graduata millilitrica (Terumo® Medical Corporation). In figura 2.2 in particolare è mostrata la siringa da 50 ml. Lo stantuffo della siringa termina con un cappuccio in gomma, che come descritto nel capitolo precedente, può essere fonte di errori nella somministrazione del farmaco al paziente [4, 14].



Figura 2.2 – Siringa da 50 ml, Terumo® Medical Corporation.

Nel capitolo precedente si è descritto come diversi clinici hanno riscontrato problemi associati alla pompa a siringa utilizzata durante l'infusione continua di farmaci [13, 18, 19, 26]. Le problematiche più rilevanti riguardano:

- la precisione del volume di farmaco infuso al neonato in funzione della portata imposta sulla pompa a siringa;
- la precisione del volume di farmaco infuso al neonato in funzione della taglia della siringa nel quale è contenuto il farmaco;
- la precisione del volume di farmaco infuso al neonato in seguito all'abbassamento della pompa a siringa.

Nei successivi paragrafi verranno analizzati i punti sopra esposti.

2.2.1 Set-up sperimentale

Sono state condotte delle prove sperimentali su una pompa a siringa attualmente utilizzata nel reparto di patologia neonatale dell'ospedale A. Manzoni di Lecco, con lo scopo di verificare la sua accuratezza, impostando diverse portate di infusione e utilizzando diverse taglie di siringhe. Le portate utilizzate per le prove sono state scelte sulla base del range di portata comunemente usato in letteratura per gli esperimenti in vitro [27]. Il set-up utilizzato per le prove è composto dalla pompa a siringa (Asena™ CC, Alaris® Medical System), nella quale è alloggiata la siringa. Si sono utilizzati due differenti siringhe, con un volume di 10 ml e 50 ml (Terumo® Medical Corporation). La siringa è collegata attraverso attacco Luer al tubo di estensione (REF G30402C, Cardinal Health Asena™ syringe pump) di lunghezza pari a 2 metri, anch'esso utilizzato solitamente nella linea di infusione dei farmaci nel reparto di patologia neonatale dell'ospedale A. Manzoni di Lecco. La siringa e il tubo sono stati riempiti di acqua, facendo particolare attenzione a debollare il sistema. L'estremità del tubo non collegata alla siringa è stata posta in un contenitore di plastica per raccogliere il liquido uscente durante la prova. Per prevenire l'evaporazione dell'acqua durante l'esperimento, si è chiuso il contenitore con un tappo, a meno del lume lasciato per l'inserimento del tubo. Al fine di misurare il volume di liquido somministrato dalla pompa, il contenitore è stato posizionato su una bilancia elettronica. Prima di inserire il tubo nel contenitore, la pompa è stata accesa fino a visualizzare l'acqua all'uscita del tubo, per garantire l'effettivo e totale riempimento del tubo. Dopo avere impostato sulla pompa la portata desiderata, il valore sulla bilancia è stato registrato ogni 5 minuti, per un tempo totale di 60 minuti per le prove effettuate con la siringa da 10 ml e 150 minuti per le prove realizzate con la siringa da 50 ml. Le portate utilizzate sono 15 ml/h, 10 ml/h e 1 ml/h per le prove con la siringa da 10 ml e 20 ml/h, 15 ml/h e 10 ml/h per le prove effettuate con la siringa da 50 ml.

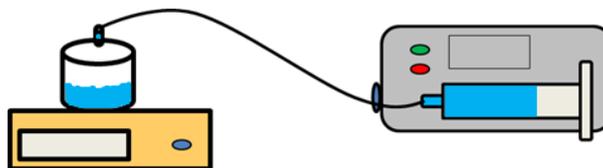


Figura 2.3 – Set-up sperimentale utilizzato per le prove volumetriche sulla pompa. Il sistema è composto dalla pompa a siringa, dalla siringa, dal tubo di estensione, da un contenitore chiuso posizionato su una bilancia.

2.2.2 Risultati

2.2.2.1 Influenza della portata e della taglia delle siringhe

Di seguito vengono riportati i grafici (figura 2.4 A - C) relativi alle prove effettuate con la siringa da 10 ml, al variare della portata impostata sulla pompa. In particolare tutti i grafici riportano l'andamento del volume teorico atteso (curva azzurra) e quello del volume effettivamente misurato (curva rossa), per le portate impostate pari a 15, 10, 1 ml/h. Il volume teorico è calcolato per mezzo della relazione:

$$V = Qt \quad (2.1)$$

dove

Q è la portata impostata sulla pompa espressa in ml/h,

t è il tempo, espresso in ore.

Come si può osservare dalla figura 2.4 A, per una portata pari a $Q = 15$ ml/h l'andamento del volume misurato in funzione del tempo coincide con il volume teorico calcolato con l'equazione (2.1). Ciò non si verifica nel caso di una portata infusa pari a $Q = 10$ ml/h (figura 2.4 B), in cui si osserva uno scostamento del volume misurato rispetto a quello teorico pari al 5% al tempo $t = 60$ minuti. La differenza tra i due volumi a questo istante di tempo è pari a 0.51 ml. Se si considera un'infusione di 10 millilitri di farmaco, il volume appena citato corrisponde a circa un ventesimo del volume totale da infondere. La differenza tra volume teorico e volume misurato può dunque essere considerata trascurabile. Infine, in figura 2.4 C sono mostrati i risultati ottenuti per una portata pari a $Q = 1$ ml/h. Come si può osservare dal grafico, la differenza tra le due curve in questa prova è maggiore rispetto agli altri casi. In particolare lo scostamento tra la curva sperimentale e quella teorica al tempo $t = 60$ minuti è pari all'11%.

Dai risultati ottenuti si può quindi concludere che la precisione e l'accuratezza della pompa sono direttamente proporzionali alla portata impostata sulla pompa stessa.

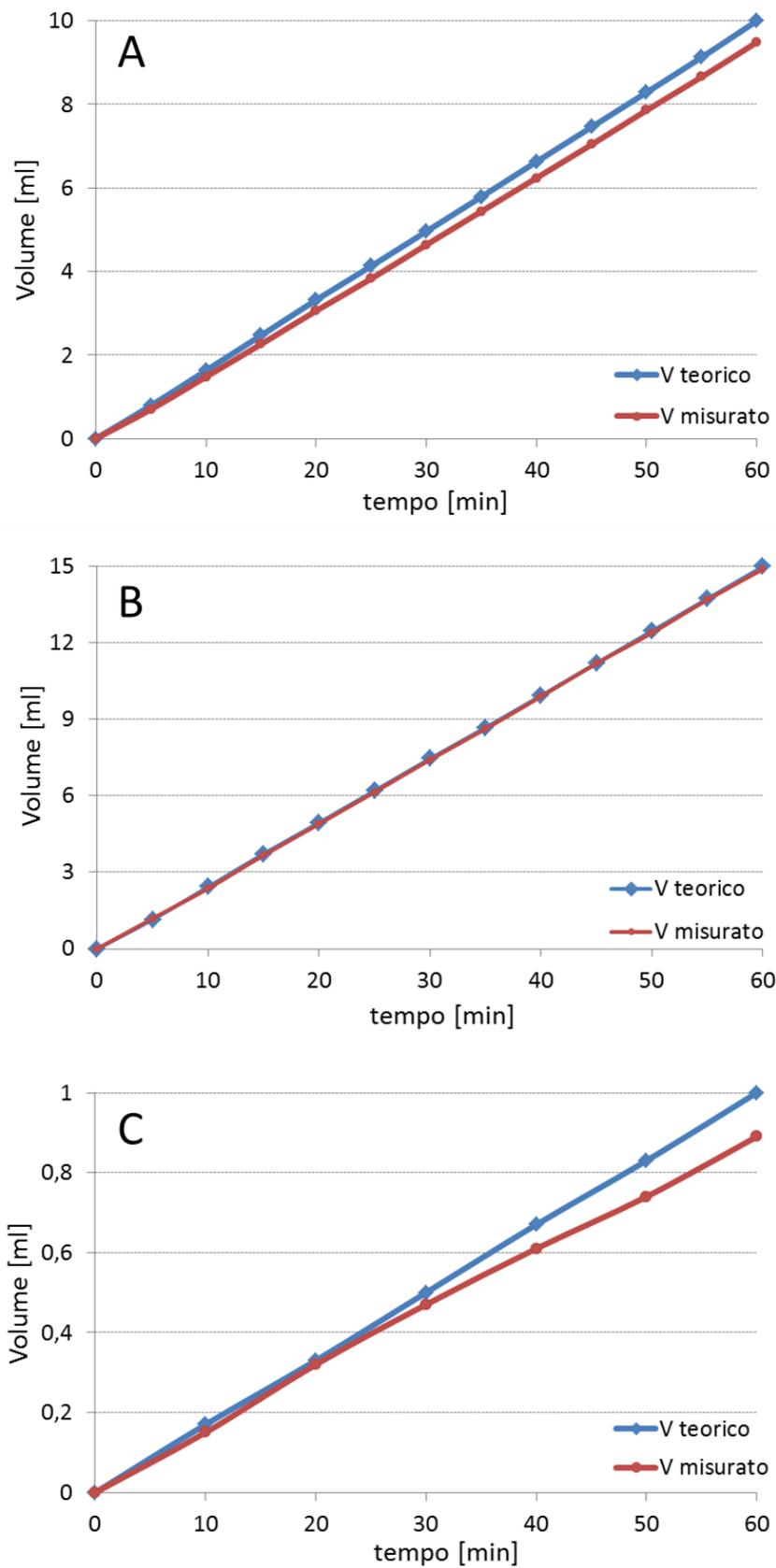


Figura 2.4 – Volume teorico e volume reale con una portata impostata sulla pompa pari a: (A) 15 ml/h; (B) 10 ml/h; (C) 1 ml/h.

In figura 2.5 (A – C) sono riportati i risultati delle prove realizzate con la siringa da 50 millilitri, alle portate rispettivamente di 20, 15 e 10 ml/h. Come si può osservare per tutte le prove qui riportate, non sono evidenziati scostamenti rilevanti tra il volume teorico e quello misurato sperimentalmente. Lo scostamento maggiore tra il volume misurato e quello teorico si ottiene, come nel caso precedente, per la portata più bassa, ed è pari all'1.2% circa.

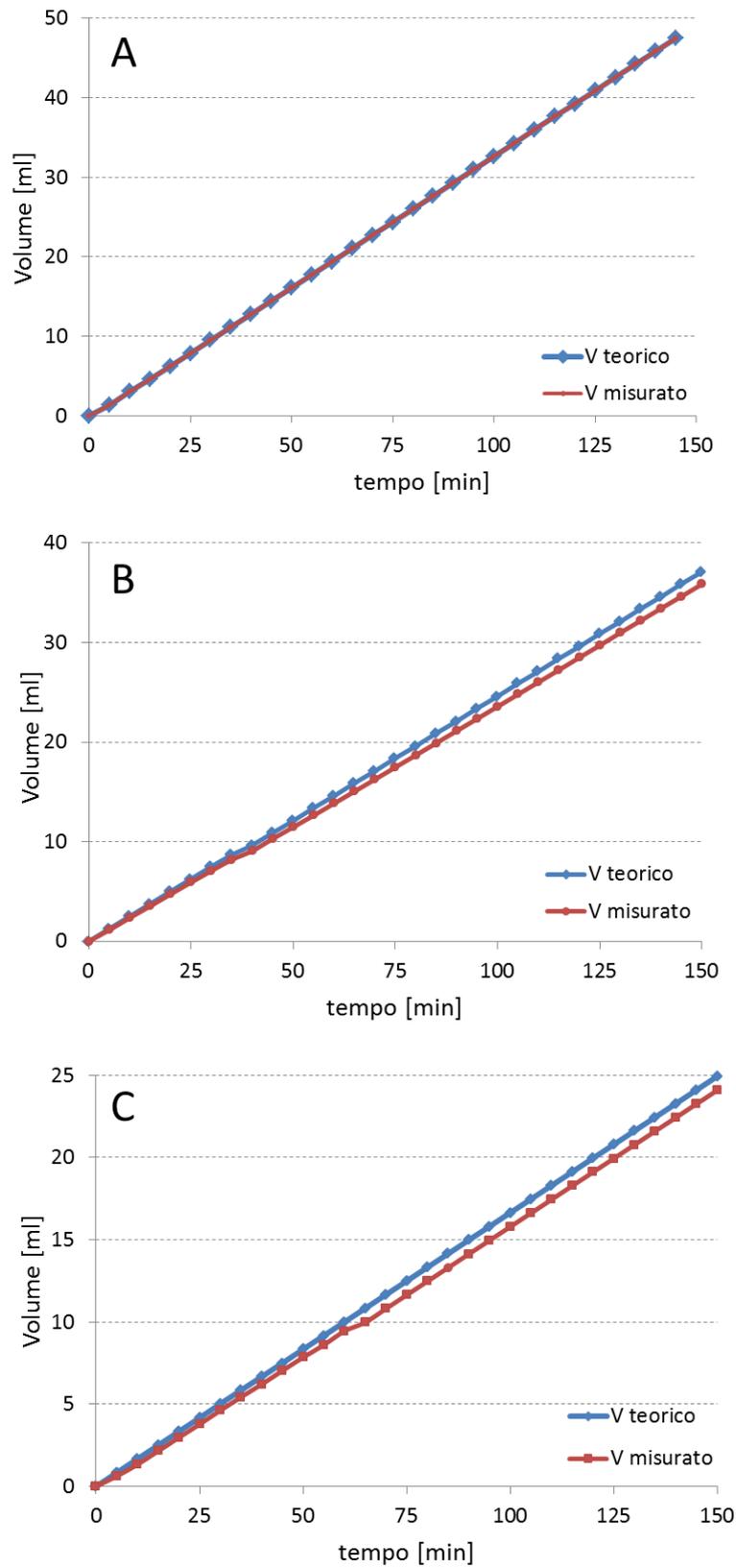


Figura 2.5 – Volume teorico e volume reale con una portata impostata sulla pompa pari a: (A) 20 ml/h; (B) 15 ml/h; (C) 10 ml/h.

2.2.2.2 Influenza del postcarico

Un altro problema evidenziato in letteratura concerne lo spostamento della pompa durante l'erogazione del farmaco. E' pratica comune infatti nei reparti di terapia intensiva neonatale staccare la pompa dalla docking station e posizionarla in un vano al di sotto dell'incubatrice, nei casi in cui il paziente debba essere spostato rapidamente [18, 19, 22, 25].

Nonostante la pompa sia volumetrica, negli esperimenti descritti in letteratura sono stati rilevati problemi associati all'aumento della pressione contro cui la pompa deve erogare il farmaco, a seguito di uno spostamento della pompa stessa. In particolare le problematiche riguardano il ZDDT e il volume aspirato dal contenitore posto sulla bilancia, come descritto nel precedente capitolo (paragrafo 1.2). Un abbassamento della pompa produce un aumento di pressione contro cui la pompa deve erogare il farmaco pari a:

$$P = \rho gh \quad (2.2)$$

dove

ρ è la densità dell'acqua, pari a 1000 Kg/m³,

g è l'accelerazione gravitazionale, pari a 9.81 m/s²,

h è l'abbassamento verticale della pompa in metri.

Sono state quindi effettuate delle prove sperimentali al fine di valutare l'indipendenza dell'erogazione di farmaco dalla pompa a siringa da un battente idraulico, generato a seguito allo spostamento della pompa stessa.

In particolare, è stato calcolato con la formula (2.2) che uno spostamento della pompa verso il basso pari a 0.9 metri produce quindi un aumento di pressione pari a 8829 Pascal, mentre se abbassata di 1.5 metri la variazione di pressione è pari a 14715 Pa.

È stato quindi effettuato un confronto tra il volume erogato dalla pompa e quello calcolato analiticamente con l'equazione (2.1), in seguito a un abbassamento della pompa di 0.9 o 1.5 metri.

La figura 2.6 riporta il volume atteso in funzione del tempo (curva azzurra) e quello misurato (curva rossa), per una portata pari a 20 ml/h, a seguito dell'abbassamento della pompa di 0.9 metri e di 1.5 metri. Come si può osservare dalla figura, il valore del volume effettivamente erogato dalla pompa non risente dello spostamento della pompa stessa. L'errore massimo tra volume teorico e volume misurato si ottiene al tempo $t = 60$ minuti ed è pari al 2% circa. Questo risulta inferiore rispetto ai valori riportati in letteratura per altri

modelli di pompa, a testimonianza del fatto che la pompa Asena CC funziona correttamente.

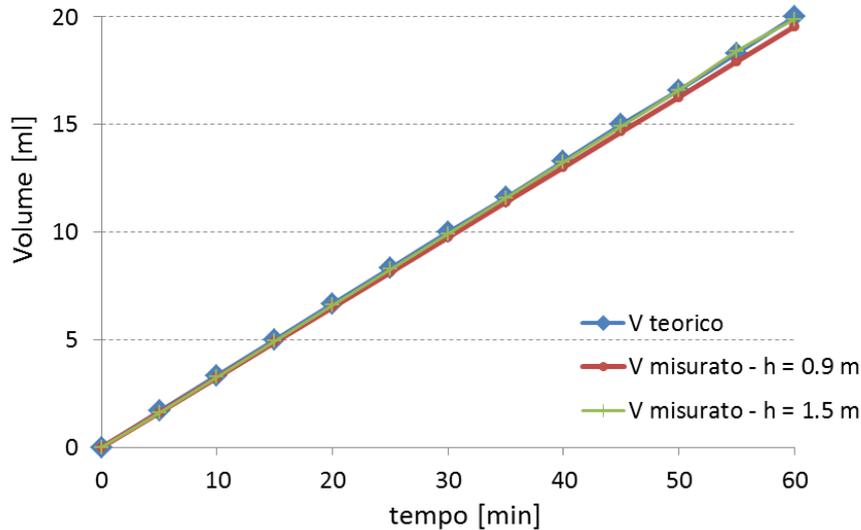


Figura 2.6– Volume teorico e volume reale con una portata impostata sulla pompa a siringa pari a 20 ml/h. Siringa utilizzata da 50 ml.

Dalle analisi sperimentali effettuate è possibile concludere che la pompa Asena CC, utilizzata nel reparto di patologia neonatale dell'ospedale A. Manzoni di Lecco, è una pompa precisa e accurata, in grado di erogare la portata di farmaco impostata [35]:

- la pompa non risente dell'aumento del carico di pressione a valle della pompa stessa a seguito di un suo abbassamento. Non sono stati rilevati infatti ZDDT o aspirazione di volume dal contenitore posto sulla bilancia;
- la precisione della pompa è influenzata dalla portata adottata: come evidenziato dalle figure 2.4 e 2.5, l'errore è inversamente proporzionale alla portata scelta.

Per minimizzare la differenza tra il volume di farmaco che si vuole infondere al paziente e il volume effettivamente erogato, si consiglia di utilizzare portate maggiori di 1 ml/h [15].

2.3 Prove sperimentali sul tubo di estensione

Il tubo di estensione è un tubo di raccordo che, collegato alla siringa alloggiata nella pompa a siringa, consente di distanziare la docking station dal letto del paziente, al fine di garantire la mobilità per i clinici e i familiari del neonato intorno all'incubatrice. E' emerso

da prove sperimentali in vitro che il valore della compliance può essere fonte di ritardi nella somministrazione del farmaco al paziente [21]. Tutti i tubi in materiale deformabile, quale è il tubo di estensione, sono caratterizzati da una compliance, ovvero un accumulo di volume all'interno del tubo a seguito di un aumento di pressione nella linea di infusione (paragrafo 1.3.1). Questo processo può causare ritardi nella somministrazione del farmaco al neonato e la formazione di boli di farmaco dopo che la pressione è stata ripristinata ai valori consueti, potenzialmente rischiosi per il paziente. In letteratura sono stati misurati i valori della compliance di diverse marche e tipologie del tubo [21]. Il tubo analizzato è un tubo di estensione appositamente progettato per la pompa Asena CC (REF G30402C, Cardinal Health Asena™ syringe pump). E' stata valutata sperimentalmente la compliance del tubo per mezzo di una prova sperimentale. Nei prossimi paragrafi verrà descritto il set-up sperimentale utilizzato e i risultati ottenuti.

2.3.1 Set-up sperimentale

La prova sperimentale per il calcolo della compliance del tubo ha previsto l'utilizzo di una siringa con scala graduata da 1 millilitro, un tubo graduato in vetro dell'altezza di 30 centimetri e un rubinetto a tre vie. Il set-up sperimentale è illustrato in figura 2.7: il tubo è stato riempito di acqua distillata e collegato ad una sua estremità al rubinetto a tre vie, mentre l'altra è stata occlusa con una clamp. Il capillare in vetro è stato connesso verticalmente ad un'uscita del rubinetto a tre vie, mentre la rimanente estremità del rubinetto è stata collegata alla siringa.

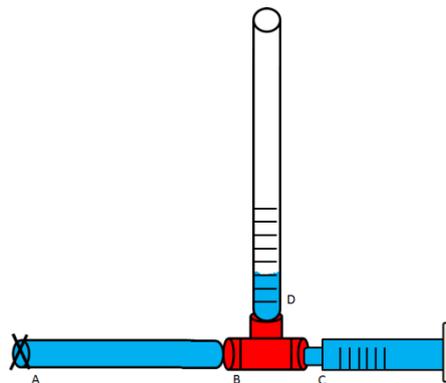


Figura 2.7 – Set-up sperimentale utilizzato per il calcolo della compliance del tubo di estensione. (A) Tubo di estensione, chiuso ad un'estremità con una clamp; (B) rubinetto a tre vie; (C) siringa graduata; (D) tubo in vetro graduato.

La compliance è stata calcolata come:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad (2.3)$$

dove

ΔV è il volume iniettato nel tubo,

ΔP è la pressione calcolata attraverso il tubo graduato come:

$$\Delta P = \rho gh \quad (2.4)$$

dove

ρ è la densità dell'acqua distillata, pari a 1000 kg/m^3 ,

g è l'accelerazione di gravità, pari a 9.81 m/s^2 ,

h è l'altezza della colonna d'acqua nel tubo graduato in vetro.

2.3.2 Risultati

Il valore della compliance ottenuto è pari a $1.944 \text{ } \mu\text{l/mmHg}$. Il risultato è paragonabile ai valori trovati in letteratura per altri modelli di tubi di estensione [21]. Dagli esperimenti riportati in letteratura viene dimostrato come il ZDDT associato ad un valore di compliance come quello misurato possa essere al massimo dell'ordine di pochi secondi, e il suo valore cambia a seconda dei modelli degli altri componenti del sistema di infusione [13, 14, 21]. Poichè le infusioni in terapia intensiva neonatale hanno una durata minima di diverse ore, il contributo della compliance del tubo analizzato sullo ZDDT risulta dunque irrilevante. Come è stato detto in precedenza, il bolo di farmaco che si può creare a seguito del ripristino della posizione iniziale della pompa, può risultare potenzialmente rischioso per il paziente. E' stata quindi valutata analiticamente l'entità del bolo attraverso le relazioni (2.3) e (2.4): se si considera un aumento di pressione pari a quello creato dall'abbassamento della pompa di 1.5 metri, caso tra quelli analizzati in cui l'aumento di pressione è maggiore, è possibile calcolare il volume di farmaco che arriva al neonato dopo il riposizionamento della pompa all'altezza originaria. Il volume può essere calcolato attraverso la relazione inversa dell'equazione descritta in precedenza:

$$\Delta V = C \Delta P = 1,944 \cdot 110,37 = 0.214 \text{ ml} \quad (2.5)$$

dove

C è la compliance calcolata, espressa in $\mu\text{l/mmHg}$,

ΔP è la pressione espressa in mmHg .

Se al paziente fosse prescritta un'infusione di farmaco pari a 10 ml, il bolo di farmaco conseguente al riposizionamento della pompa all'altezza originaria corrisponderebbe a circa il 2% del volume totale dell'infusione. Questo valore dunque conferma come la compliance del tubo in esame dia un contributo trascurabile.

Dalle prove sperimentali riportate in questo capitolo, è emerso che gli errori introdotti dalla pompa e dal tubo di estensione comunemente utilizzati nel reparto di patologia neonatale dell'ospedale A. Manzoni di Lecco non contribuiscono in maniera rilevante alle problematiche riscontrate dai clinici dell'ospedale. Nei successivi capitoli pertanto si analizzeranno nel dettaglio gli altri componenti della linea di infusione: il connettore e il catetere.

CAPITOLO 3

***Analisi computazionale del
trasporto di farmaco nel tubo
di ingresso del connettore***

3.1 Introduzione

Nel capitolo precedente si è dimostrato come le pompe, le siringhe e i tubi che compongono la linea di infusione di farmaci, utilizzati nel reparto di patologia neonatale dell'ospedale A. Manzoni, non siano le cause delle problematiche riscontrate dai clinici.

Pertanto l'oggetto del lavoro descritto nei prossimi capitoli è lo studio computazionale del trasporto di farmaci attraverso i dispositivi non ancora analizzati che compongono la linea di infusione: il connettore e il catetere. In particolare se ne sono presi in esame alcuni comunemente utilizzati dal reparto di patologia neonatale con il quale il LaBS collabora. Le analisi sono state condotte sul connettore "Set di estensione a 4 vie con 3 valvole antireflusso e valvola Smartsite[®]" (REF MFX2243E) distribuito dalla Alaris[®] Medical System, collegato al catetere Catetere per Arteria/Vena ombelicale della Kendall Argyle[™] (fig. 3.1). Si è deciso inoltre di studiare il caso particolare in cui il connettore è utilizzato per somministrare contemporaneamente due infusioni: la prima è la parenterale, costituita dai principi nutritivi di cui il paziente necessita, somministrata grazie all'utilizzo di una pompa peristaltica; la seconda è l'infusione di un farmaco per mezzo di una pompa a siringa.

Il connettore è stato suddiviso in due domini (1° e 2°, figura 3.1). Per quanto riguarda il primo dominio, costituito dai tubi di ingresso per i farmaci e la parenterale, è stato studiato il trasporto del farmaco attraverso il tubo di ingresso, direttamente collegato alla pompa a siringa tramite un tubicino. Il secondo dominio, definito "camera di miscelamento", è costituito da una zona in cui il farmaco e la parenterale provenienti da due tubi di ingresso si uniscono. Infine, il terzo dominio è costituito dal catetere che viene inserito al paziente e collegato al connettore tramite attacco luer-lock (3°, figura 3.1).

Il lavoro è stato condotto tramite l'utilizzo di simulazioni computazionali realizzate mediante il codice commerciale Fluent (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA), largamente utilizzato per la modellizzazione di molteplici fenomeni tra cui flussi di fluidi comprimibili o incomprimibili, newtoniani o non newtoniani, laminari o turbolenti, in regime stazionario o tempo-variante all'interno di condotti bidimensionali o tridimensionali.

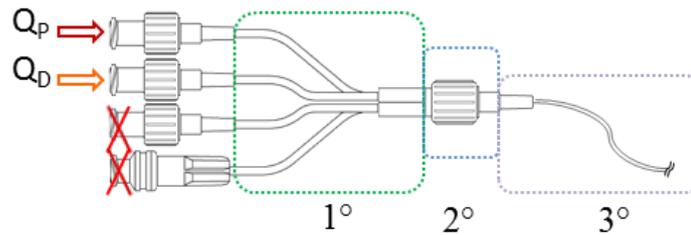


Figura 3.1 – Suddivisione del sistema in sottodomini per la modellizzazione numerica. Configurazione utilizzata: un ingresso è collegato alla linea di infusione che somministra la parenterale, con portata Q_P ; un altro ingresso è collegato alla pompa che somministra il farmaco, con portata Q_D . I rimanenti ingressi sono chiusi con tappi.

La scelta di suddividere il dominio di calcolo in tre sotto-domini è dettata principalmente dall'onere computazionale, ma anche dalla possibilità di sfruttare la presenza di simmetrie nella geometria, al fine di ottimizzare i tempi di calcolo.

I passi seguiti nella definizione e nella soluzione del problema sono:

- definizione delle equazioni da risolvere;
- creazione della geometria dei domini mediante l'utilizzo di un software commerciale di disegno meccanico quale Rhinoceros (Robert McNeel & Associates);
- generazione della griglia di calcolo tramite il codice commerciale Icem (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA);
- importazione della griglia in Fluent (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA);
- verifica della sua correttezza attraverso l'analisi di sensitività;
- impostazione delle proprietà dei materiali utilizzati;
- impostazione delle condizioni al contorno del problema;
- calcolo della soluzione;
- rielaborazione dei risultati ottenuti.

3.2 Il connettore

Il connettore oggetto dello studio è il “Set di estensione a 4 vie con 3 valvole antireflusso e valvola Smartsite[®]” (REF MFX2243E), distribuito dalla Alaris[®] Medical System. Il disegno del connettore è mostrato in figura 3.2.

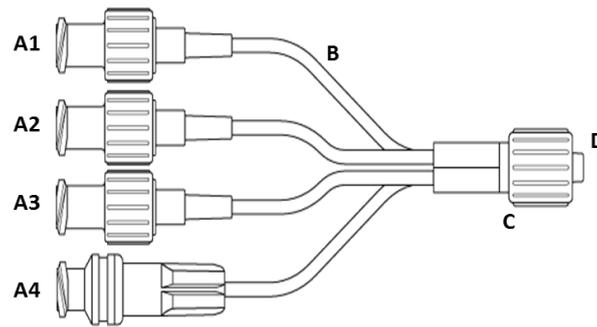


Figura 3.2 – Disegno del connettore “Set di estensione a 4 vie con 3 valvole antireflusso e valvola Smartsite®”, REF MFX2243E. (A1, A2, A3) Ingressi luer-lock con valvola antireflusso, (A4) Ingresso Smartsite®, (B) Tubi, (C) Camera di miscelamento, (D) Tubo di uscita.

Esso è composto da quattro ingressi posti in parallelo, di cui uno è dedicato alle infusioni dirette tramite siringhe provviste di ago (ingresso A4 in figura 3.2). Gli altri ingressi sono utilizzati invece per le infusioni continue e sono collegati direttamente alle pompe a siringa o ad pompa volumetrica, rispettivamente per farmaci o per la soluzione parenterale (ingressi A1, A2, A3 in figura 3.2). Attacchi Luer standard sono utilizzati per interfacciare il connettore con i tubi che provengono dalle pompe. Ogni ingresso è dotato di una valvola antireflusso che impedisce la propagazione del farmaco dal connettore verso la linea di infusione. I quattro tubicini di ingresso (figura 3.2 - B) sono quindi fatti confluire in una camera di miscelamento (figura 3.2 - C), in cui farmaci e parenterale si miscelano. Da questa infine si diparte un tubo con attacco luer-lock femmina (figura 3.2 - D), al quale è collegato il catetere inserito nel paziente. Data la configurazione geometrica del connettore, si osserva che il volume attraversato dal farmaco per raggiungere l'uscita del connettore è lo stesso indipendentemente dall'accesso scelto. La scelta dell'ingresso a cui connettere il tubicino della soluzione parenterale è quindi arbitraria, al contrario di quanto accade per i connettori in serie, che presentano un ingresso specifico.

Prima di essere collegato alla linea di infusione, il connettore viene riempito di soluzione fisiologica al fine di evitare la presenza di bolle d'aria che potrebbero entrare nel circolo del paziente.

Verranno ora analizzati in dettaglio i sottodomini che compongono il sistema, precedentemente introdotti. Nei paragrafi successivi verranno illustrati nel dettaglio: la geometria del tubo di ingresso e i modelli e le leggi usate per descrivere il trasporto del farmaco in un tubo. L'ultimo paragrafo sarà dedicato al modello computazionale della geometria descritta e al commento dei risultati ottenuti.

3.3. Il tubo di ingresso

La prima parte del connettore analizzata è stata il tubo di ingresso che il farmaco deve attraversare per raggiungere la camera di miscelamento (figura 3.2 – B).

Come anticipato all’inizio del capitolo, il connettore è stato suddiviso in due domini computazionali: il tubo di ingresso del farmaco e la camera di miscelamento.

In figura 3.3 viene rappresentata una sezione del connettore ed è stata evidenziata la suddivisione tra tubo di ingresso e camera di miscelamento (linea rossa tratteggiata). Poichè non è stato possibile ottenere il disegno tecnico dalla casa costruttrice, il connettore è stato quotato, sezionandolo longitudinalmente per ricavare le quote relative alla camera di miscelamento. Date le ridotte dimensioni, il diametro dei tubi di ingresso è stato misurato inserendo aghi di diametro via via crescente fino a identificare l'ago con dimensione massima inseribile con gioco.

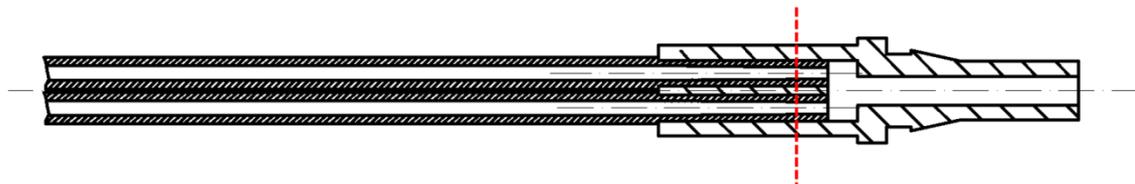


Figura 3.3 – Suddivisione della geometria in due sotto-domini computazionali: tubo di ingresso e camera di miscelamento.

La figura 3.4 propone il disegno quotato del tubo di ingresso, da cui si osserva che la geometria è costituita da un cilindro che termina con un tronco di cono.

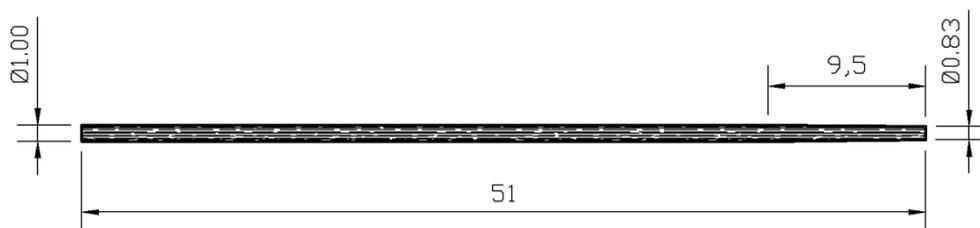


Figura 3.4 – Disegno tecnico quotato del tubo di ingresso del connettore.

Nonostante la semplicità della geometria considerata, in letteratura non sono stati trovati modelli analitici che descrivano il trasporto convettivo e diffusivo di un liquido in moto all'interno di un tubo riempito inizialmente con un altro liquido.

L'unica trattazione trovata in letteratura [36], che descrive il fenomeno solo in modo qualitativo, viene proposta nel paragrafo successivo.

3.4 Analisi del trasporto di farmaco

Si consideri un tubo riempito di un liquido in quiete. Se ad un determinato istante di tempo un altro liquido, diverso dal precedente, viene introdotto nel tubo con una portata definita, quello che accade all'interno del sistema e in uscita può essere descritto con diversi modelli:

- “Piston-Flow Model”: i filetti di liquido che entrano nel tubo si muovono parallelamente con la stessa velocità costante nel tempo e raggiungono l'uscita contemporaneamente.

Il tempo necessario affinché il liquido arrivi all'uscita è il tempo di attraversamento del tubo, calcolato come:

$$\tau = \frac{V}{Q} \quad (3.1)$$

dove

V è il volume di priming del tubo,

Q è la portata del liquido.

In questo modello quindi i due liquidi sono immiscibili, non si verifica trasporto diffusivo. Il comportamento così descritto non si applica al caso di liquidi newtoniani e miscibili, come ad esempio il caso di un farmaco e la soluzione fisiologica.

- “Well Mixed Model”: i liquidi all'interno del tubo si miscelano completamente, così che le proprietà del liquido si possano assumere uniformi nel tubo a valle del miscelamento. In particolare, la concentrazione del liquido in uscita dal tubo è data dalla relazione:

$$c = 1 - e^{-Qt/V} \quad (3.2)$$

dove

Q è la portata del farmaco in ingresso,
 t è il tempo di attraversamento,
 V è il volume di priming del tubo.

Questo modello è l'idealizzazione opposta rispetto al "Piston-Flow Model": l'uscita del tubo sentirà istantaneamente la variazione di concentrazione del farmaco, che comunque impiegherà del tempo a raggiungere lo stato stazionario.

Per meglio comprendere questi modelli si consideri la figura 3.5, dove la curva rossa indica la portata impostata all'ingresso del tubo e quella blu la portata di uscita. In figura 3.5 (A) è rappresentato il "Piston-Flow Model": dal grafico si può osservare come la concentrazione di farmaco arrivi all'uscita del tubo, senza miscelamento con l'altro liquido, dopo un tempo:

$$\tau = t_{out} - t_{in} \quad (3.3)$$

dove

t_{out} è il tempo in cui la concentrazione di farmaco raggiunge lo stato stazionario,

t_{in} è l'istante in cui il farmaco è introdotto nel tubo,

In figura (3.5 B) invece è rappresentato il "Well-Mixed Model": il farmaco raggiunge istantaneamente l'uscita del tubo, miscelandosi completamente con l'altro liquido. In questo caso quindi non esiste il ZDDT (paragrafo 1.2), come si può osservare dal grafico: non appena in ingresso la portata di farmaco ha un valore non nullo, in uscita si osserverà nello stesso istante una concentrazione non nulla che aumenta all'aumentare del tempo.

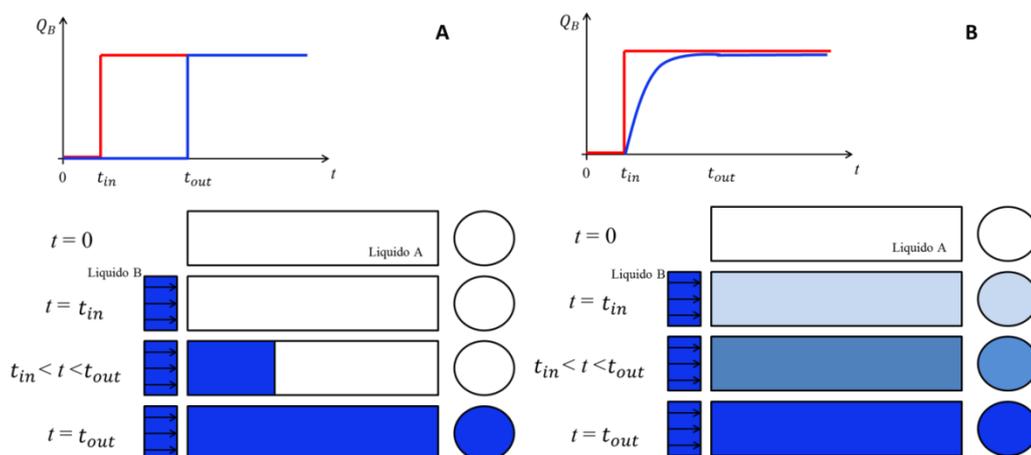


Figura 3.5 – Descrizione del trasporto del farmaco nel tubo di ingresso. (A) Piston-Flow Model, (B) Well-Mixed Model.

Questi modelli descrivono due comportamenti estremi: il primo rappresenta il caso peggiore nel quale il tempo di attraversamento del farmaco è direttamente proporzionale al volume di priming del tubo stesso e inversamente proporzionale alla portata impostata. Il secondo modello considera invece il caso migliore in quanto il farmaco uscirà istantaneamente dal tubo, anche se inizialmente con una concentrazione bassa.

Questi modelli sono idealizzazioni: il comportamento reale infatti è un comportamento intermedio rispetto ai due casi precedentemente descritti, come è stato visto nel paragrafo 1.3. La figura 3.6 illustra il comportamento reale del problema trattato: il tempo necessario affinché in uscita si osservi una concentrazione di farmaco pari a quella all'ingresso è dato dalla somma di due contributi: il primo è il tempo durante il quale la concentrazione di farmaco all'uscita del tubo rimane pari a zero; il secondo contributo invece è il tempo che intercorre tra l'istante in cui la concentrazione di farmaco in uscita è diversa da zero e l'istante in cui la concentrazione in uscita è pari a quella in ingresso.

Il tempo necessario per raggiungere lo stato stazionario in uscita è dunque inferiore rispetto al “Piston-Flow Model” ma maggiore rispetto al “Well-Mixed Model”.

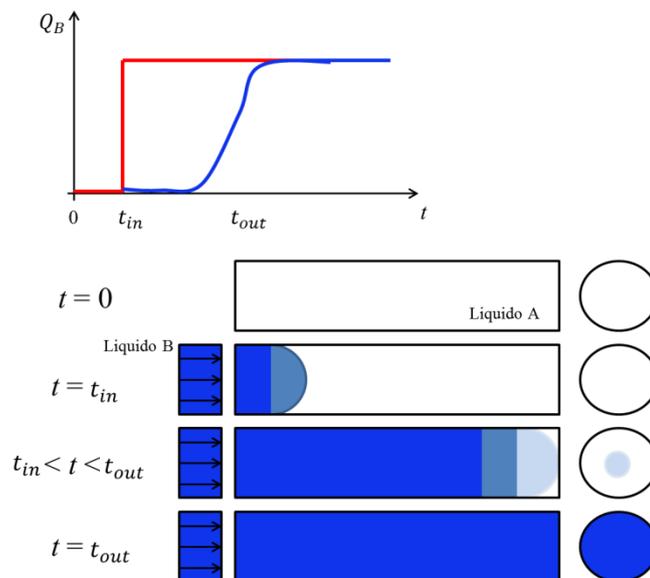


Figura 3.6 – Descrizione qualitativa del comportamento reale del trasporto del farmaco in un tubo.

La parte inferiore della figura 3.6 mostra come all'aumentare del tempo il farmaco attraversi una parte sempre maggiore del tubo per trasporto convettivo e come inoltre diffonda radialmente e longitudinalmente grazie al trasporto diffusivo.

Queste considerazioni sono tuttavia di carattere qualitativo e necessitano di un'analisi più accurata e quantitativa al fine di descrivere appieno e correttamente il fenomeno studiato.

Pertanto, sono state effettuate delle simulazioni computazionali al fine di valutare la dinamica del trasporto di un farmaco.

Al fine di studiare il trasporto del farmaco nel tubo di ingresso del connettore analizzato, verranno descritte le equazioni alla base del problema considerato.

Si consideri un sistema costituito da un volume riempito di un liquido A, come mostrato in figura 3.7. Se successivamente viene introdotta una quantità finita di un liquido B, diverso rispetto al liquido A, si instaurerà un gradiente di concentrazione e il liquido B diffonderà dalle zone in cui la sua concentrazione è massima a quelle in cui è minima. Questo movimento del liquido B nel liquido A è un trasporto “passivo” dovuto al gradiente di concentrazione, che si interromperà quando la concentrazione del liquido B sarà omogenea nel volume [37].

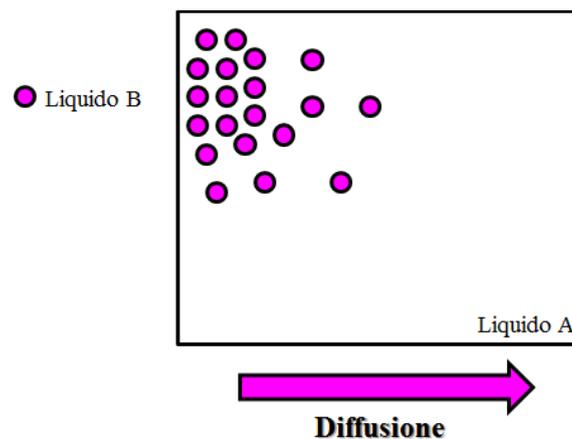


Figura 3.7 – Trasporto passivo del liquido B attraverso il liquido A per mezzo del gradiente di concentrazione.

La legge che descrive il fenomeno sopra esposto in condizioni stazionarie è la prima legge di Fick:

$$j = -D_{BA}\nabla c \quad (3.4)$$

dove

j è il flusso specifico per unità di area,

D_{BA} è il coefficiente di diffusione del liquido B nel liquido A,

c è la concentrazione del liquido B.

Si consideri di nuovo il sistema descritto poc'anzi. Questa volta però si pensi di voler studiare la diffusione del liquido B nel liquido A in condizioni non stazionarie.

Si immagini dunque di introdurre nel sistema il liquido B all'istante zero e che questa volta la concentrazione del liquido B venga mantenuta costante all'ingresso del sistema.

La concentrazione del liquido B all'uscita del sistema in un determinato istante di tempo è data dalla relazione:

$$c = (c_{\infty} - c_0)erf\xi + c_0 \quad (3.5)$$

dove

c è la concentrazione del liquido B all'uscita del sistema,

c_{∞} è la concentrazione di liquido B all'interno del sistema al tempo $t = 0^-$,

c_0 è la concentrazione di liquido B all'ingresso del sistema,

ξ è una variabile adimensionale così costruita:

$$\xi = \frac{z}{\sqrt{4D_{BA}t}} \quad (3.6)$$

dove

z è la coordinata spaziale del sistema preso in analisi, nella direzione di propagazione del fenomeno descritto,

D_{BA} è il coefficiente di diffusione,

t è la variabile temporale.

In figura 3.8 viene illustrata graficamente la relazione appena descritta, che prende il nome di trattazione della “lastra semi-infinita”. Se consideriamo dunque il sistema come un tubo nel quale la concentrazione di liquido B è mantenuta costante all'ingresso e l'unico “motore” che permette la diffusione del liquido B nel liquido A è il gradiente di concentrazione, la relazione descritta consente di valutare:

- la concentrazione del liquido B all'uscita del tubo nel tempo;
- dopo quanto tempo, a partire dall'introduzione del liquido B all'ingresso del tubo, la concentrazione in uscita sarà uguale a quella in ingresso.

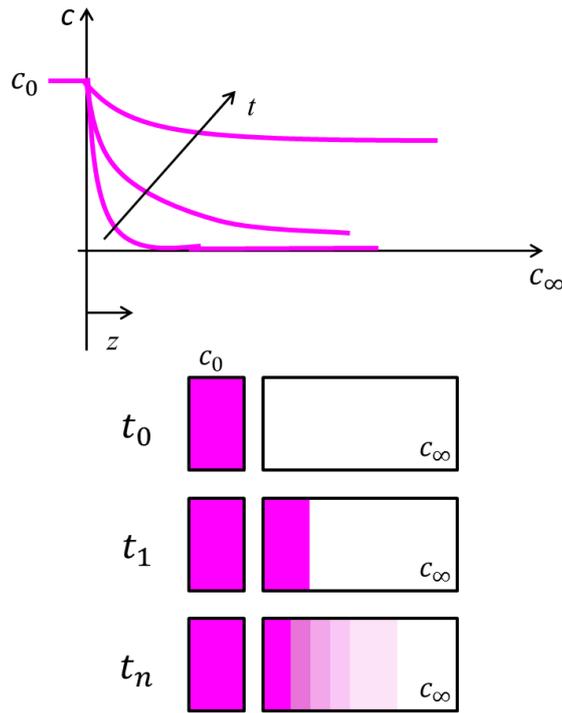


Figura 3.8 – Illustrazione della “lastra semi-infinita”. A un istante temporale fissato, la concentrazione esibisce un andamento decrescente in funzione della coordinata spaziale. All’aumentare del tempo, la concentrazione esibisce un profilo sempre più piatto, raggiungendo il valore c_0 uniforme in tutto il sistema.

Tuttavia il farmaco che entra nel tubo è sottoposto non solo a fenomeni puramente diffusivi, ma anche ad altre condizioni esterne. La trattazione esposta vale solo nel caso in cui non sia presente un contributo convettivo e quindi i fluidi siano fermi. Il farmaco che entra nel tubo però ha una velocità imposta dalla pompa a siringa.

La relazione che esprime la quantità di moto di un fluido incomprimibile, newtoniano e isoterma, è la legge di Navier-Stokes:

$$\rho \left[\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + (\mathbf{v} \cdot \nabla) \mathbf{v} \right] = -\nabla p + \mu \nabla^2 \mathbf{v} + \rho \mathbf{f} \quad (3.7)$$

dove

ρ è la massa volumica del fluido,

μ è la viscosità del fluido,

\mathbf{v} è il vettore velocità,

p è la pressione,

\mathbf{f} sono le forze di volume agenti sul fluido.

Nel caso in cui il sistema studiato sia un tubo con pareti rigide, asse rettilineo, sezione costante e il moto sia stazionario, l'equazione di Navier-Stokes si semplifica [38]. Se si scrive infatti l'equazione di Navier-Stokes in coordinate cilindriche, la (3.7) assume la seguente forma:

$$0 = -\frac{\partial p}{\partial r} + \mu \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial v_z}{\partial r} \right) \quad (3.8)$$

dove

r è la coordinata radiale,

v_z è la velocità in direzione assiale.

Imponendo le condizioni al contorno:

$$\begin{cases} \frac{\partial v_z}{\partial r} = 0 \text{ per } r = 0 \\ v_z(r = R) = 0 \end{cases} \quad (3.9)$$

dove la prima condizione indica sforzo tangenziale nullo sull'asse e la seconda indica velocità in direzione assiale nulla alle pareti, la velocità può essere espressa come:

$$\begin{cases} v_r = 0 \\ v_z = v_{\max} \left(1 - \frac{r^2}{R^2} \right) \end{cases} \quad (3.10)$$

dove

v_r è la velocità media in direzione radiale,

v_z è la velocità media in direzione longitudinale,

v_{\max} è la velocità massima,

r è la coordinata radiale,

R è il raggio del tubo.

La velocità in direzione assiale così ottenuta è chiamata moto alla Poiseuille e ha un andamento parabolico.

Il trasporto del farmaco all'interno del tubo sottoposto al gradiente di concentrazione e al campo di moto rappresentato dall'equazione di Navier-Stokes, viene descritto dall'equazione di trasporto:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c) - \mathbf{v} \cdot \nabla c + r \quad (3.11)$$

dove

c è la concentrazione del farmaco,

D è il coefficiente di diffusione del farmaco nella parenterale,

r è un termine che tiene conto della produzione o del consumo di farmaco all'interno del sistema considerato.

La variazione di concentrazione nel tempo all'interno del sistema è data da tre contributi:

- trasporto che avviene per fenomeni diffusivi grazie al gradiente di concentrazione, direttamente proporzionale al coefficiente di diffusione del farmaco nella parenterale;
- trasporto che avviene per fenomeni convettivi;
- reazioni di produzione o consumo di farmaco.

Nel caso analizzato, il farmaco all'interno del sistema non viene consumato né prodotto, quindi il termine r nell'equazione risulta nullo. Poiché il trasporto diffusivo all'interno del sistema non influenza il campo di moto del fluido, la risoluzione dell'equazione di Navier-Stokes non dipende dalla soluzione dell'equazione di trasporto. Pertanto i due fenomeni possono essere studiati separatamente. Alla luce dei modelli e delle equazioni precedentemente descritte, si può concludere che la quantità di farmaco che esce dal tubo in un intervallo di tempo fissato è direttamente proporzionale alla velocità del farmaco stesso e all'entità del trasporto diffusivo.

Nei paragrafi successivi verranno illustrati i passi seguiti per l'implementazione dei modelli computazionali del tubo di ingresso e del connettore.

3.5 Modello computazionale

I modelli utilizzati per il calcolo della soluzione numerica sono il modello “Viscous-Laminar” e il “Species-Species Transport” rispettivamente per la risoluzione dell'equazione di Navier-Stokes e la conservazione della massa, e per l'equazione del trasporto.

I parametri del modello sono stati impostati come di seguito illustrato:

- formulazione: *implicit*;
- formulazione velocità: *absolute*;
- solutore: *pressure based*;
- discretizzazione momentum: *second order upwind*;
- discretizzazione della diffusione del farmaco: *second order upwind*;
- pressure-velocity coupling: *SIMPLE*;

- opzioni gradiente: *least squares cell based*;
- 2D Space: *axisymmetric*.

Come si è detto precedentemente, il trasporto diffusivo non influenza il campo di moto del fluido all'interno del sistema, quindi la soluzione dell'equazione di Navier-Stokes non dipende dalla soluzione dell'equazione di trasporto. E' stato pertanto possibile utilizzare un approccio disaccoppiato, risolvendo dapprima l'equazione di Navier-Stokes e successivamente l'equazione del trasporto sulla base del campo di moto precedentemente calcolato.

Il campo di moto di un liquido è caratterizzato da un numero adimensionale che consente di identificare quando il moto è laminare o turbolento. Questo numero è il numero di Reynolds che rappresenta il rapporto tra forze d'inerzia e forze viscosive, ed è espresso come:

$$Re = \frac{2R \cdot v_z \cdot \rho}{\mu} \quad (3.12)$$

dove

R è il raggio del tubo espresso in metri,

v_z è la velocità media in direzione assiale espressa in m/s,

ρ è la massa volumica del liquido in kg/m^3 ,

μ è la viscosità dinamica, espressa in Pa·s.

Considerando la massa volumica e la viscosità dinamica del fluido costanti, il valore del numero di Reynolds è funzione della geometria del sistema in cui è presente il liquido e della velocità del fluido. In condotti cilindrici, come nel caso in esame, un numero di Reynolds inferiore a 2300 indica un moto laminare in cui i filetti di fluido all'interno del condotto viaggiano parallelamente in maniera ordinata all'interno del condotto stesso. Poichè il numero di Reynolds all'interno del tubo attraversato dal farmaco è pari a 0.035, il moto all'interno del dispositivo è laminare e completamente sviluppato, a meno del tratto iniziale in cui il flusso si sviluppa. Questo tratto di lunghezza L è pari a:

$$L = 0.056 \cdot Re \cdot 2R = 1.96 \cdot 10^{-3} \text{mm} \quad (3.13)$$

è stato quindi deciso di trascurare questo transitorio iniziale, in quanto trascurabile rispetto alla dinamica del trasporto convettivo/diffusivo. Le simulazioni computazionali fluidodinamiche del tubo di ingresso e del connettore quindi sono state effettuate in regime stazionario.

L'utilizzo di una simulazione stazionaria per determinare il campo di velocità all'interno del sistema riduce notevolmente i tempi di calcolo.

Per quanto riguarda la parte diffusiva, le simulazioni sono state invece eseguite in transitorio, al fine di valutare la dinamica del trasporto del farmaco all'interno del connettore.

I parametri utilizzati per la simulazioni in transitorio sono i seguenti:

- time Stepping Method: *fixed*;
- time Step Size: *0.9 s*.

Come è già stato detto in precedenza, la parenterale è il nutrimento necessario al sostentamento dei neonati che non possono essere nutriti via enterale. La parenterale è costituita principalmente da elettroliti, minerali, vitamine e oligoelementi [39]. Poichè la sua composizione può cambiare da neonato a neonato a seconda dell'età, dei principi nutritivi di cui necessita e del suo stato di salute, si è scelto di utilizzare, per simulare il comportamento nelle analisi computazionali, i valori di densità e viscosità dell'acqua a 20 °C:

- densità pari a circa 1000 kg/m³;
- viscosità pari a 0.001 Pa·s.

Il farmaco considerato è il Revivan, un inotropico composto a base di dopamina comunemente utilizzato in terapia intensiva, ad esempio nei casi di infarti miocardici o come vasopressore. Anche per il farmaco si è scelto di utilizzare i valori della massa volumica e della densità dell'acqua a 20 °C.

Il coefficiente di diffusione del farmaco è stato scelto in base a esperimenti riportati in letteratura riguardo alla diffusione della dopamina in acqua [40, 41]. E' stato pertanto utilizzato un valore pari a $D = 6 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$.

Per semplicità di trattazione, anche per la soluzione fisiologica, utilizzata per riempire i connettori prima dell'uso, sono state usate le proprietà dell'acqua a 20 °C.

3.5.1 Creazione della griglia di calcolo

Il passo successivo alla creazione della geometria consiste nella realizzazione della griglia di calcolo. La griglia di calcolo è una discretizzazione del dominio di calcolo e determina il passo di integrazione spaziale e temporale per la soluzione del sistema di equazioni

differenziali che descrivono il comportamento del sistema. La generazione della griglia di calcolo è uno degli aspetti più delicati quando si ha a che fare con la modellizzazione di un fenomeno fluidodinamico: una cattiva mesh conduce infatti ad una soluzione, non solo approssimata, ma anche del tutto errata. Viceversa una griglia di calcolo di buona qualità consente di modellizzare correttamente il problema preso in analisi aumentandone l’attendibilità della soluzione determinata e talvolta consentendo di accelerare i tempi necessari al calcolo della soluzione stessa. Una griglia di calcolo ottimale deve soddisfare due requisiti:

- deve presentare la risoluzione sufficiente alla corretta rappresentazione locale delle grandezze, risultando fitta in zone di forti gradienti e rada in zone di bassi gradienti del fenomeno fisico considerato;
- deve essere di “buona qualità” presentando celle poco distorte e una variazione continua e graduale dei parametri caratteristici.

Data la simmetria del problema, è stato possibile adottare un modello assialsimmetrico bidimensionale. Se infatti si esprimono l’equazione di Navier-Stokes e l’equazione del trasporto in coordinate cilindriche, si può trascurare la dipendenza dalla coordinata circonferenziale, in quanto la velocità e la concentrazione non cambiano al variare dell’angolo ϑ considerato:

$$\begin{cases} v = v(r, z, \vartheta) = v(r, z) \\ c = c(r, z, \vartheta) = c(r, z) \end{cases} \quad (3.14)$$

Questa semplificazione è mostrata in figura 3.9. L’utilizzo del modello assialsimmetrico ha consentito di ridurre notevolmente i tempi di calcolo delle simulazioni computazionali.

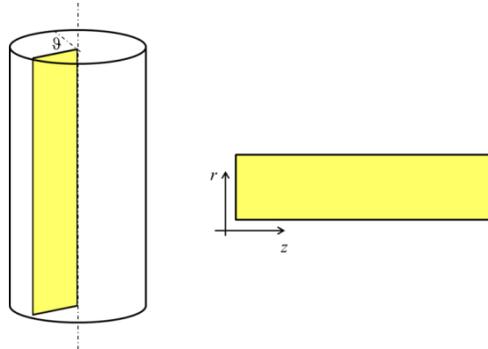


Figura 3.9 – La proprietà assialsimmetrica del tubo di ingresso consente di adottare un modello assialsimmetrico bidimensionale.

La geometria bidimensionale del tubo è stata ricostruita in Icem (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA) e la griglia di calcolo generata con elementi rettangolari. Questo tipo di griglia è da preferirsi perchè consente di ottenere una maggior accuratezza della soluzione e tempi di calcolo inferiori rispetto a griglie con elementi triangolari. In figura 3.10 viene mostrata la griglia utilizzata per la geometria sopra descritta.

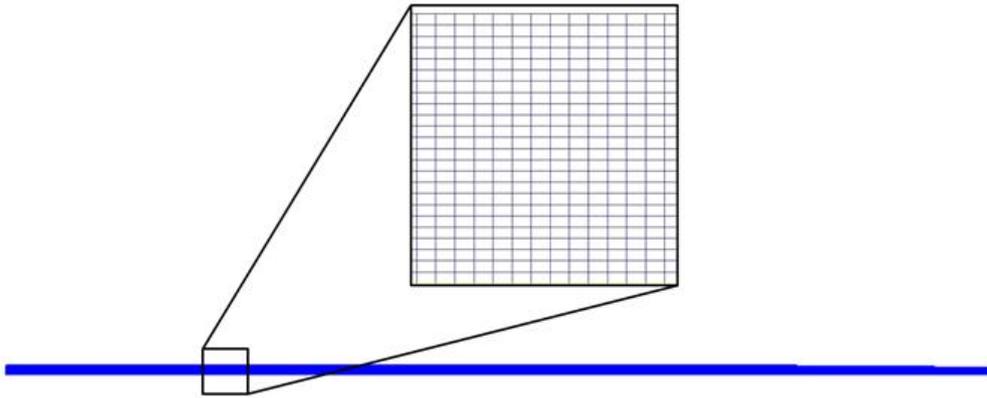


Figura 3.10 – Mesh bidimensionale ottenuta per il tubo di ingresso.

3.5.2 Analisi di sensitività della griglia di calcolo

Prima di procedere con le simulazioni sul tubo di ingresso è stata eseguita un'analisi di sensitività della griglia di calcolo in termini di numero di elementi, con lo scopo di verificare l'indipendenza della soluzione dal tipo di griglia utilizzata. Infatti la robustezza di qualsiasi software di modellazione numerica dipende dalla effettiva stabilità della griglia di calcolo [42]. Questo tipo di analisi è particolarmente critica per quanto riguarda la soluzione delle equazioni di conservazione delle specie chimiche. La struttura della griglia di calcolo infatti può influenzare notevolmente la soluzione.

Sono state quindi generate sei diverse griglie di calcolo composte da un numero crescente di elementi con infittimento progressivo sia in direzione radiale sia in direzione assiale.

Il criterio adottato per il confronto è stato quello di valutare la concentrazione di farmaco, espressa come frazione in massa, in un punto ad una distanza di 1 millimetro dall'ingresso del tubo, ad un istante temporale fissato. La figura 3.11 riporta il valore della frazione in massa di farmaco al variare del numero di elementi della griglia di calcolo. Come si può osservare, la frazione in massa di farmaco rimane pressochè invariata per un numero di

elementi maggiore di 40800. In tabella 3.1 sono riassunte le griglie di calcolo usate, il numero di elementi e la corrispondente frazione in massa di farmaco:

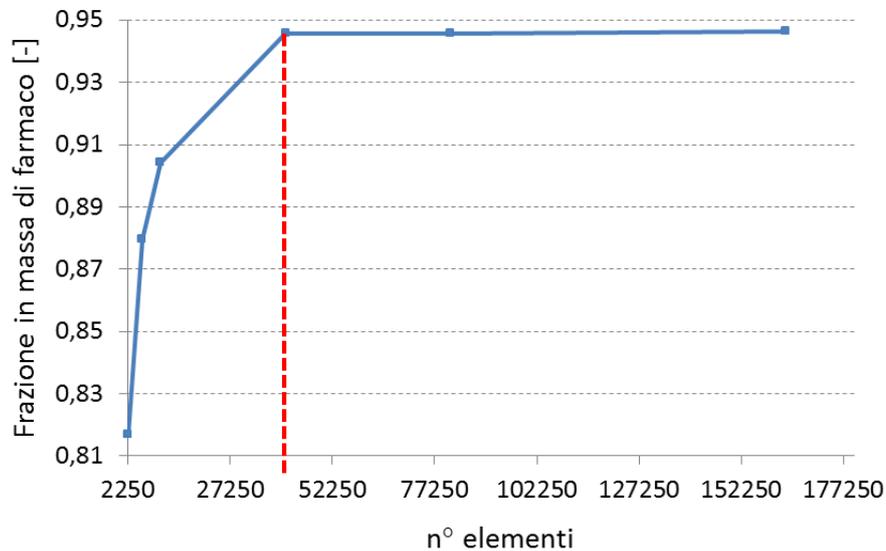


Figura 3.11 – Andamento della frazione in massa di farmaco al variare del numero di elementi della griglia di calcolo.

<i>Caso</i>	<i>Dimensione griglia (radiale x assiale)</i>	<i>n° elementi griglia</i>	<i>Frazione in massa di farmaco</i>
1	6 x 425	2250	0.816978
2	9 x 638	5742	0.879538
3	12 x 850	10200	0.904319
4	24 x 1700	40800	0.945675
5	36 x 2250	81000	0.945680
6	48 x 3400	163200	0.946402

Tabella 3.1 – Dimensioni della griglia di calcolo usate per la sensitività del tubo di ingresso con i relativi valori di frazione in massa di farmaco.

Assumendo il valore della frazione in massa di farmaco per la griglia più fitta (caso 6) come riferimento, si considera il 99% di tale valore come soglia per identificare la griglia che consente di ottenere una soluzione indipendente dalla griglia stessa. Il 99% del valore della concentrazione del farmaco è circa pari a 0.936937. La griglia con il minor numero di elementi che soddisfa questa condizione risulta quindi essere quella del caso 4, ovvero con 40800 elementi. Successivamente è stata condotta un'ulteriore analisi, mantenendo

invariato il numero di elementi in direzione radiale e variando il numero di elementi nella sola direzione longitudinale. In particolare, si è considerata una mesh con 24 elementi in direzione radiale e tre differenti gradi di infittimento in direzione longitudinale, pari a 1300, 1500 e 1700 elementi.

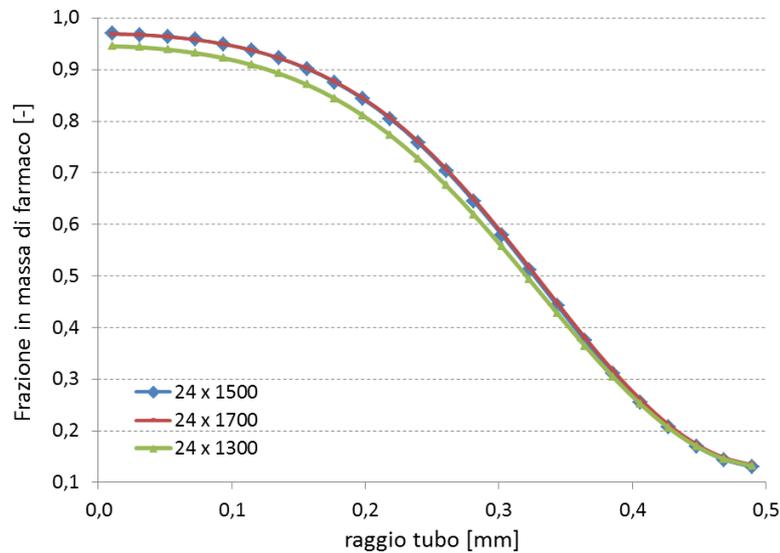


Figura 3.12 – Effetto del numero di elementi della griglia di calcolo, in direzione longitudinale, sulla frazione in massa di farmaco.

In figura 3.12 sono mostrati i profili di concentrazione del farmaco in funzione del raggio del tubo di ingresso, sulla sezione inizialmente definita. Come si può osservare, il profilo di concentrazione del farmaco lungo il raggio del tubo è coincidente nel caso in cui la mesh in direzione assiale presenti un numero di elementi uguali a 1700 piuttosto che 1500. Il profilo di concentrazione con la griglia di calcolo a 1300 elementi in direzione longitudinale esibisce invece un andamento del profilo di concentrazione diverso dagli altri due. In particolare, se si considera la concentrazione alla coordinata radiale $r = 0$ millimetri, con la mesh a 1300 elementi in direzione assiale si compie un errore del 2%, rispetto alla concentrazione alla stessa coordinata, ottenuta con la griglia di calcolo a 1500 elementi in direzione longitudinale.

Alla luce dei risultati ottenuti, si è scelto di utilizzare la griglia di calcolo costituita da 24 elementi in direzione radiale e 1500 elementi in direzione longitudinale.

Dopo aver creato la griglia di calcolo in Icem, essa è stata importata in Fluent, ambiente in cui verranno eseguite le simulazioni computazionali. Il file *.msh importato contiene le

informazioni relative alla geometria, alla mesh e alle condizioni al contorno del sistema considerato.

3.5.3 Condizioni al contorno

Di seguito sono descritte le condizioni al contorno imposte per le analisi computazionali, separatamente per le simulazioni fluidodinamiche e quelle diffusive.

3.5.3.1 Simulazione fluidodinamica

Sono state imposte le seguenti condizioni al contorno:

- inlet: all'ingresso del tubo è stata imposta una portata in massa pari a $2.7778 \cdot 10^{-8}$ kg/s, che riproduce la portata solitamente utilizzata nei reparti di terapia intensiva neonatale pari a 0.1 ml/h;
- outlet: all'uscita del tubo è stato imposto un valore di pressione nullo;
- parete: la parete è stata considerata rigida e definita come wall, applicando la condizione di no-slip, che implica una velocità nulla alla parete;
- asse: viene imposta la condizione di asse di simmetria.

3.5.3.2 Simulazione del trasporto

Per la simulazione tempo variante sono state imposte le seguenti condizioni al contorno:

- inlet:
 - Condizioni di Dirichlet

$$\begin{cases} c(r, 0, 0) = 1 \\ c(r, z, 0) = 0 \end{cases}$$

- Condizioni di Neumann

$$\frac{\partial c}{\partial r}(0, z, t) = \frac{\partial c}{\partial r}(R, z, t) = 0$$

dove la concentrazione del farmaco è stata espressa come frazione in massa.

Il farmaco dunque entra nel tubo con una concentrazione pari a 1, omogenea e costante su tutta la superficie di ingresso, mentre all'interno del tubo la concentrazione di farmaco è nulla. La concentrazione di farmaco all'ingresso rimane invariata e costante per tutto il tempo della simulazione.

- outlet:

$$\frac{\partial c}{\partial n} = 0$$

ovvero la concentrazione in direzione normale al tubo è costante.

Le condizioni al contorno imposte sono sintetizzate in figura 3.13:

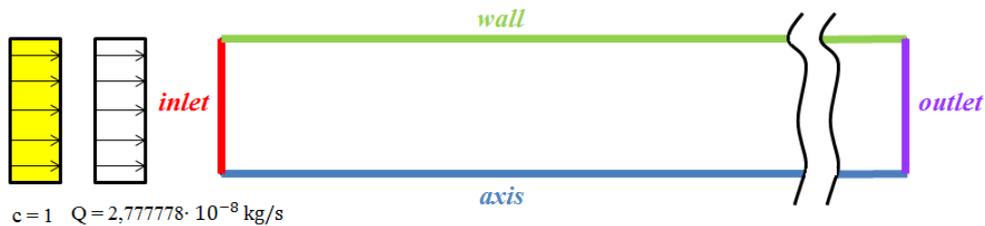


Figura 3.13 – Condizioni al contorno per il tubo di ingresso del farmaco.

3.5.4 Risultati: dinamica del trasporto di farmaco nel tubo di ingresso

Come è già stato descritto, il moto all'interno del tubo in condizioni stazionarie è un moto alla Poiseuille. In figura 3.14 viene mostrato il profilo di velocità in funzione del raggio. Come si può osservare la velocità all'ingresso del tubo ha un profilo piatto (linea rossa), mentre esibisce un profilo parabolico già un millimetro dopo l'inlet (curva verde).

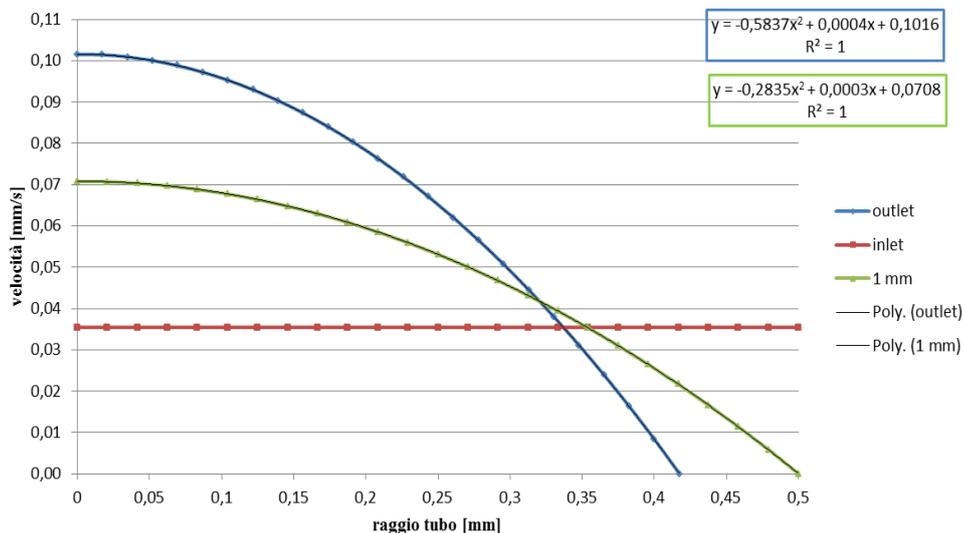


Figura 3.14 – Profili di velocità all'interno del tubo in funzione del raggio, valutati a diverse posizioni dall'ingresso.

Poichè il raggio della sezione di uscita è minore, la velocità in uscita è maggiore rispetto a quella all'inlet. La velocità massima passa quindi da un valore di 0.07 mm/s a 0.1 mm/s circa, mantenendo comunque un profilo parabolico, (figura 3.14 - curva azzurra).

Per quanto riguarda la simulazione tempo-variante del trasporto di farmaco, è stato valutato il tempo necessario affinché la concentrazione di farmaco in uscita sia pari a quella impostata in ingresso.

Come è stato detto nel paragrafo 3.3, la curva della concentrazione all'uscita del tubo in funzione del tempo dovrebbe esibire un comportamento intermedio tra quello descritto dal "Piston-Flow Model" e dal "Well-Mixed Model". Nella realtà infatti il farmaco è trasportato attraverso il tubo grazie a tre contributi:

- trasporto convettivo;
- trasporto diffusivo in direzione radiale;
- trasporto diffusivo in direzione longitudinale.

Per dimostrare come questi effetti contribuiscano al tempo necessario affinché il farmaco raggiunga l'uscita, a titolo esemplificativo vengono sotto riportati i profili di concentrazione in funzione della coordinata radiale del tubo, ad una distanza dall'ingresso pari a 1 millimetro, al variare del tempo, in particolare con un campionamento costante e pari a 8 secondi.

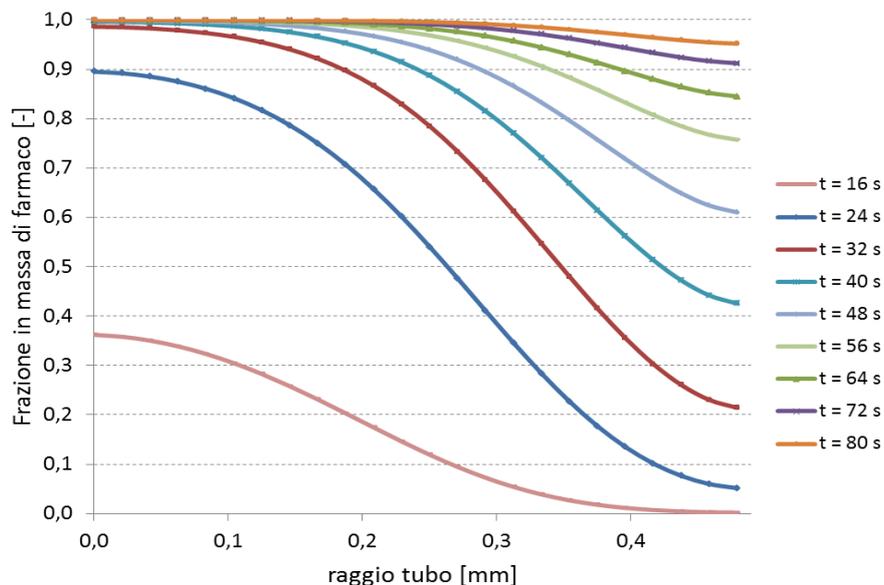


Figura 3.15 - Profili di concentrazione di farmaco a 1 millimetro dall'ingresso, al variare del tempo.

In figura 3.16 sono rappresentate le mappe colorimetriche della concentrazione di farmaco nel primo tratto di tubo, da $x = 0$ mm a $x = 2.5$ mm, per diversi istanti temporali. Come si può notare dalla figura 3.15, all'aumentare del tempo, la forma del profilo di concentrazione si modifica: non solo aumenta la quantità media di frazione in massa, ma cambia anche la distribuzione del farmaco in direzione radiale. Anche dalla figura 3.16 si può osservare come la concentrazione di farmaco, che raggiunge la sezione di interesse a 1 millimetro di distanza dall'ingresso, aumenti proporzionalmente al tempo.

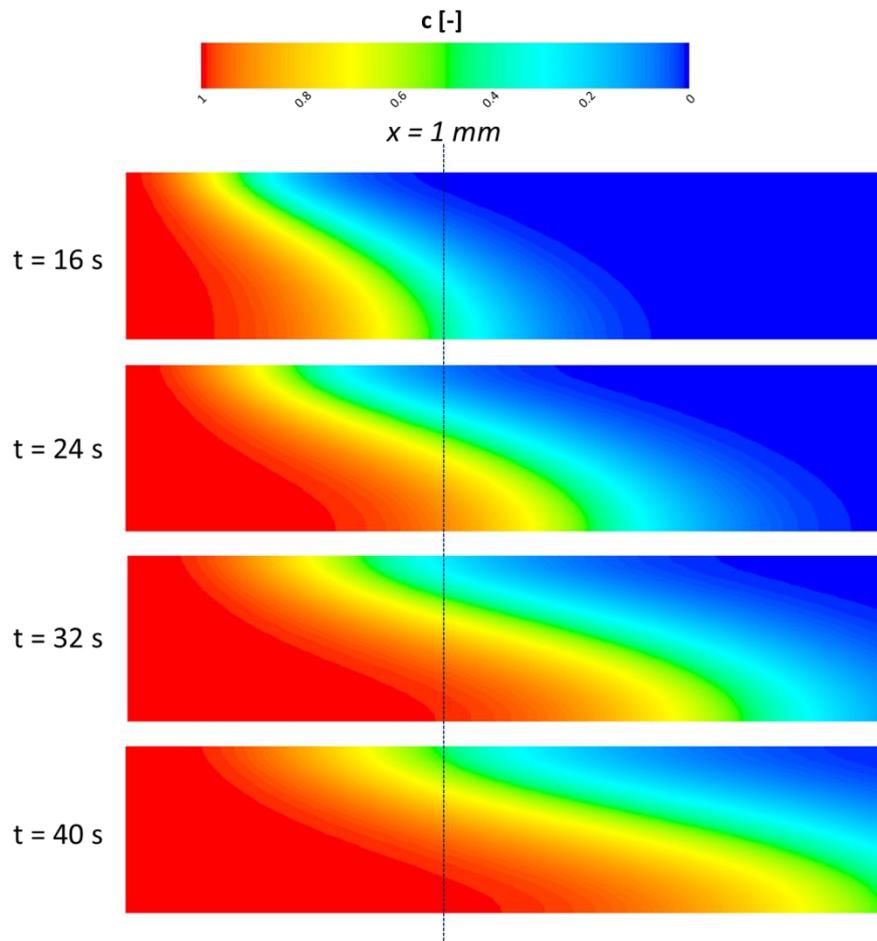


Figura 3.16 – Mappa colorimetrica della diffusione del farmaco all'aumentare del tempo, per $t = 16$, 24, 32, 40 secondi. Ogni figura illustra anche la linea, oggetto dello studio, corrispondente alla sezione di 1mm dall'ingresso.

Se il farmaco fosse trasportato solo convettivamente, i profili che la concentrazione esibirebbe sarebbero come quelli rappresentati nella figura 3.17:

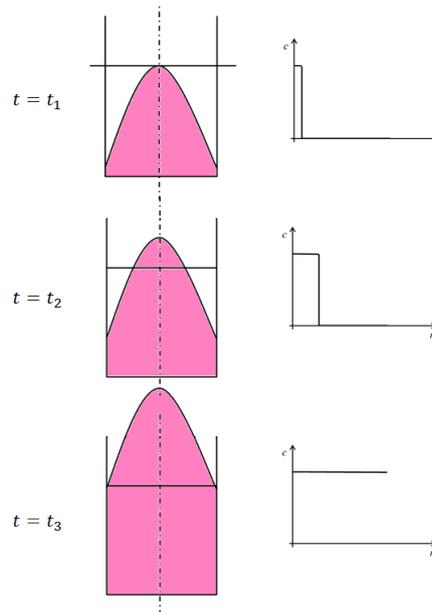


Figura 3.17 – Andamento del profilo di concentrazione del farmaco trasportato solo per convezione, all'aumentare del tempo.

Come si può osservare, il profilo di concentrazione del farmaco in una data sezione del tubo, al variare del tempo, avrebbe un comportamento descrivibile con una spezzata: alcune zone della sezione, e in particolare quelle in cui i filetti di fluido si muovono con velocità massima, presenterebbero una concentrazione costante e pari a 1. Altre zone invece, avrebbero una concentrazione nulla in quanto i filetti di fluido, che trasportano il farmaco più lentamente, non hanno ancora raggiunto la sezione di interesse. Questo andamento è motivato dal profilo parabolico che il liquido assume all'interno di un vaso cilindrico.

Il comportamento reale non è descrivibile con una rappresentazione a spezzata perchè anche la componente diffusiva gioca un ruolo importante.

A titolo esemplificativo, si consideri ora solo il profilo al tempo $t = 40$ secondi in figura 3.15: il suo andamento può essere suddiviso in due parti: la prima, per la coordinata radiale minore di $r = 0.1$ mm, mostra un profilo piatto e pari a 1. Questa zona è dovuta al trasporto convettivo e aumenta in direzione radiale in modo direttamente proporzionale al tempo, come mostrato nella figura 3.17. La rimanente parte della curve aumenta anch'essa all'aumentare del tempo ma è data dal trasporto diffusivo in direzione radiale. Il gradiente di concentrazione infatti fa sì che il farmaco diffonda, andando ad occupare una parte sempre maggiore della sezione.

Questo può essere dimostrato sovrapponendo alla curva di concentrazione, per un determinato istante di tempo, la curva del profilo di velocità. Come si può osservare dalla figura 3.18, si possono individuare due zone: nella prima, per la coordinata radiale minore di $r = 0.4$ mm, il trasporto convettivo prevale; nella seconda, per la rimanente parte della coordinata radiale, si ha un contributo maggiore del trasporto diffusivo.

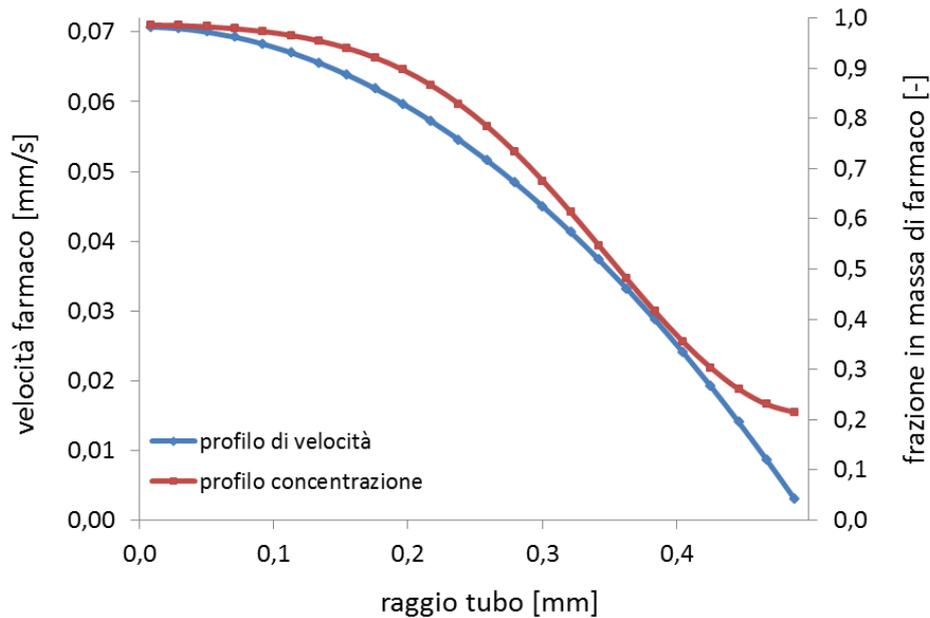


Figura 3.18 – confronto tra il profilo parabolico di velocità e il profilo di concentrazione, in funzione della coordinata radiale.

La diffusione in senso longitudinale, al contrario, non risulta essere significativa da apportare una diminuzione considerevole del tempo necessario al farmaco per raggiungere l'uscita del tubo. Applicando infatti la teoria della lastra semi-infinita, si è calcolato come il tempo necessario al raggiungimento di una concentrazione pari a $c = 0.5$ all'uscita del tubo sia pari ad un tempo $t = 111$ ore: il contributo della diffusione longitudinale è dunque assolutamente trascurabile.

La figura 3.19 mostra l'effetto della diffusione longitudinale calcolato mediante la teoria della lastra piana semi-infinita. Si osserva che, se si considera solo la diffusione assiale, il tempo aumenta all'aumentare della concentrazione di farmaco desiderata all'uscita.

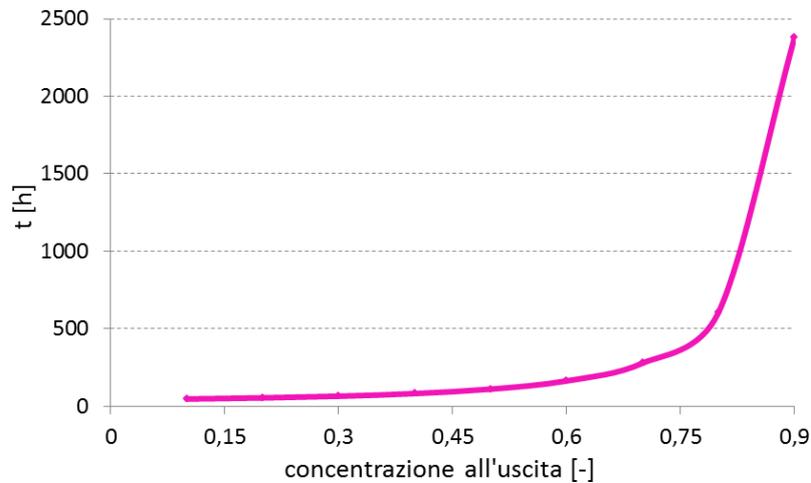


Figura 3.19 – Tempo necessario al raggiungimento della concentrazione $c = 0.5$ all'uscita, calcolato con la trattazione della lastra semi-infinita.

In figura 3.20 si riporta l'andamento della concentrazione media di farmaco all'uscita del tubo, al variare del tempo. Come si evince dal grafico, il periodo di ZDDT dura circa 17 minuti. Trascorso questo tempo, si ha un aumento della concentrazione media pari a 0.1 nei successivi 3 minuti. Nei successivi 7 minuti, si osserva un notevole incremento della concentrazione media, pari a 0.8. Infine, nei successivi 6 minuti il valore della concentrazione media cresce di 0.1 portandosi ad un valore di $c = 1$. La fase di transitorio, dura in totale circa 16 minuti. Successivamente, si raggiunge la condizione di stazionarietà e la concentrazione media in uscita rimane costante e in particolare pari al valore impostato all'ingresso. Il farmaco dunque non arriva nella camera di miscelamento prima di un tempo $t = 17$ minuti da quando la pompa a siringa viene accesa e solo dopo $t = 33$ minuti entrerà nella camera con una concentrazione pari a $c = 1$.

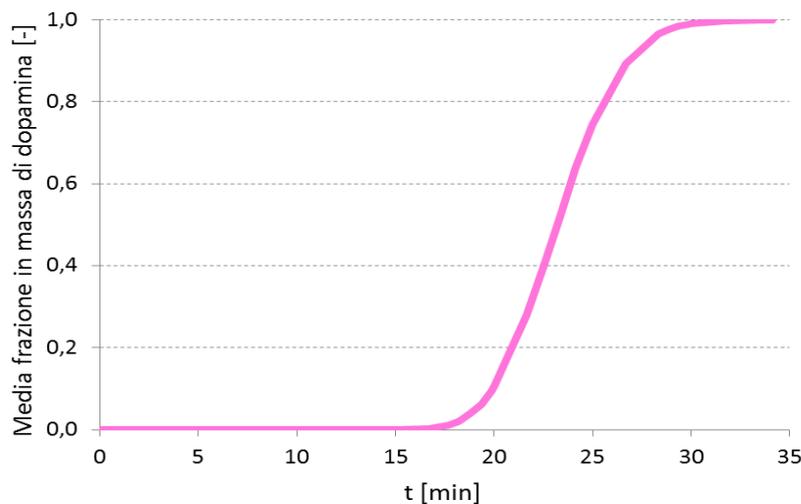


Figura 3.20 – Concentrazione di farmaco all’uscita del tubo in funzione del tempo.

Alla luce dei risultati ottenuti, è possibile confrontare il modello CFD con i modelli analitici "Piston-Flow Model" e "Well-Mixed Model". Dalla figura 3.20 si può apprezzare il comportamento intermedio del modello CFD sviluppato rispetto ai modelli "Piston-Flow Model" e "Well-Mixed Model". Un’analisi interessante può essere fatta se la curva viene espressa in funzione del tempo normalizzato, come riportato in figura 3.21:

In ascissa è riportata la variabile temporale normalizzata: Q/V è il reciproco del tempo τ precedentemente descritto (paragrafo 3.3), ovvero il tempo medio che il liquido alla portata costante Q impiega ad attraversare un tubo di volume V . Il valore $Qt/V = 1$ rappresenta il tempo di attraversamento del liquido nel caso si utilizzi il "Piston-Flow Model". L’area (in rosa) compresa tra la curva di concentrazione e la retta di equazione $Qt/V = 1$ esprime la frazione di volume del tubo ancora occupata dalla soluzione fisiologica, dopo che un volume di farmaco pari al volume di priming del tubo è uscito da esso. Questa quantità viene definita "hold-back" e può essere calcolata come:

$$H = \frac{Q}{V} \int_{t=0}^{t=\tau} c(t) dt \quad (3.15)$$

Tanto più l’area H è estesa, tanto più il comportamento reale si discosta da quello descritto dal "Piston-Flow Model", dove il movimento del farmaco è descritto come un movimento costante e parallelo dei filetti di fluidi. Nel caso reale dunque, la presenza di un profilo parabolico e del trasporto per diffusione fanno sì che l’area H sia non nulla. L’area H esprime inoltre la presenza di eventuali "zone morte" all’interno del sistema, in cui il farmaco non arriva o non si miscela completamente con l’altro liquido.

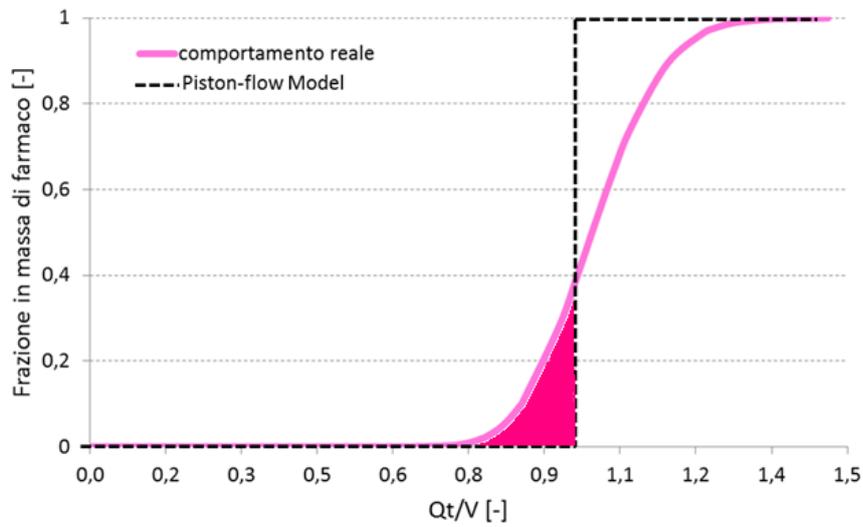


Figura 3.21 – Frazione in massa media all’uscita del tubo, in funzione del tempo normalizzato.

Si osservi infine la figura 3.22 che mostra l’andamento reale della concentrazione (curva azzurra) e “Well-Mixed Model” (curva blu). L’area compresa tra le due indica lo scostamento che il sistema reale presenta rispetto al caso ideale fornito dal “Well-Mixed Model” e viene chiamata in letteratura come “segregation”: essa indica l’efficienza del miscelamento all’interno del sistema. Tanto più l’area è estesa, tanto meno il liquido all’interno del sistema considerato andrà incontro a miscelamento.

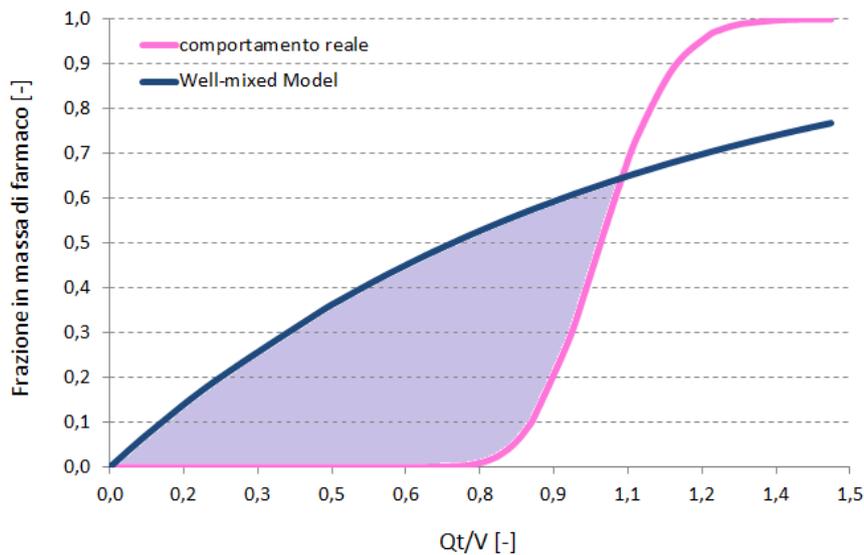


Figura 3.22 – Confronto dell’andamento del profilo di concentrazione del farmaco in uscita dal tubo tra il comportamento reale e il “Well-Mixed Model”.

3.6 Conclusioni

E' stato studiato il trasporto del farmaco attraverso il tubo di ingresso del connettore costruendo un modello computazionale. I risultati mostrano che il trasporto del farmaco all'interno del tubo, precedentemente riempito di parenterale è influenzato da tre fattori: il trasporto convettivo, quello diffusivo in direzione radiale e in direzione longitudinale. Quest'ultimo porta un contributo trascurabile in termini di riduzione dei tempi affinché il farmaco raggiunga l'uscita del tubo e quindi la camera di miscelamento.

In letteratura esistono due modelli che descrivono il comportamento ideale dell'attraversamento di un liquido in un tubo, ma nessuno dei due è in grado di spiegare il comportamento reale.

Dalle simulazioni è emerso come il tempo necessario al raggiungimento dell'uscita del tubo, e in ultima analisi della camera di miscelamento del connettore, sia pari a circa 33 minuti per raggiungere lo stato stazionario da quando la pompa viene accesa. Il tempo così ottenuto è dato dalla somma di due contributi: il primo riguarda il ZDDT; il secondo è il tempo necessario affinché la concentrazione all'uscita del tubo raggiunga la condizione stazionaria:

$$\tau = t_1 + t_2 = 17 + 16 = 33 \text{ minuti} \quad (3.16)$$

dove

t_1 è il ZDDT,

t_2 è il tempo di raggiungimento della condizione stazionaria, a meno del ZDDT.

Il tempo di attraversamento trovato utilizzando il "Piston-Flow Model" è minore di 10 minuti circa rispetto al valore reale.

CAPITOLO 4

***Analisi computazionale del trasporto di
farmaco nella camera di miscelamento
del connettore e nel catetere***

4.1 Introduzione

Il principale obiettivo del presente lavoro è lo studio della fluidodinamica e del trasporto del farmaco all'interno del connettore utilizzato nel reparto di patologia neonatale dell'ospedale A. Manzoni di Lecco.

Nel capitolo precedente si è dimostrato come il tempo necessario affinché il farmaco raggiunga l'uscita del tubo di ingresso del connettore, con una concentrazione pari a 1, sia pari a circa 33 minuti.

In questo capitolo si focalizzerà l'attenzione sulla seconda parte del connettore, ovvero la camera di miscelamento.

4.2 Geometria della camera di miscelamento

Come si è detto, il connettore è stato suddiviso in due domini al fine di ridurre i tempi di calcolo delle simulazioni. In questo paragrafo viene riportata e descritta nel dettaglio la geometria della camera di miscelamento.

In figura 4.1 viene riportato il disegno del connettore nel quale sono stati omessi i tubi di ingresso, per illustrare quale sarà la geometria presa in analisi in questo capitolo.

Dopo aver misurato sperimentalmente le dimensioni che caratterizzano la camera di miscelamento, la geometria è stata ricostruita per mezzo del software Rhinoceros.

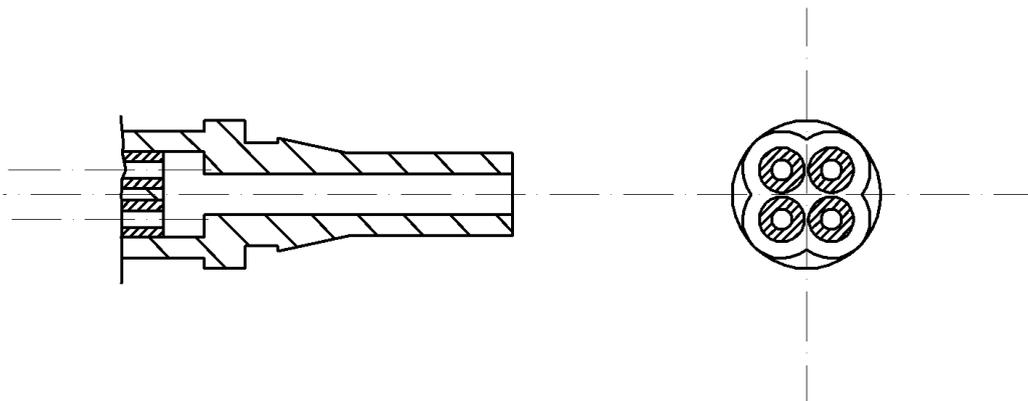


Figura 4.1 – Sezione longitudinale e trasversale della camera di miscelamento.

In figura 4.2 è riportato il disegno tecnico quotato. Come si può osservare, la camera di miscelamento è costituita da sei componenti:

- quattro tronchi di cono: sono il proseguimento dei tubi studiati nel capitolo precedente;
- un tubo di uscita: permette il collegamento del connettore al catetere che arriva al paziente;
- una camera di miscelamento vera e propria: è composta a sua volta da quattro cilindri uniti tra loro che conferiscono alla camera di miscelamento una forma caratteristica a “quadrifoglio”.

La figura 4.2 riporta a sinistra la vista frontale della camera di miscelamento e a destra tre sezioni: la sezione A-A mostra il diametro maggiore dei tronchi di cono di ingresso; la sezione B-B il diametro minore dei tronchi di cono e la sezione C-C mostra infine la camera di miscelamento, con le relative quote.

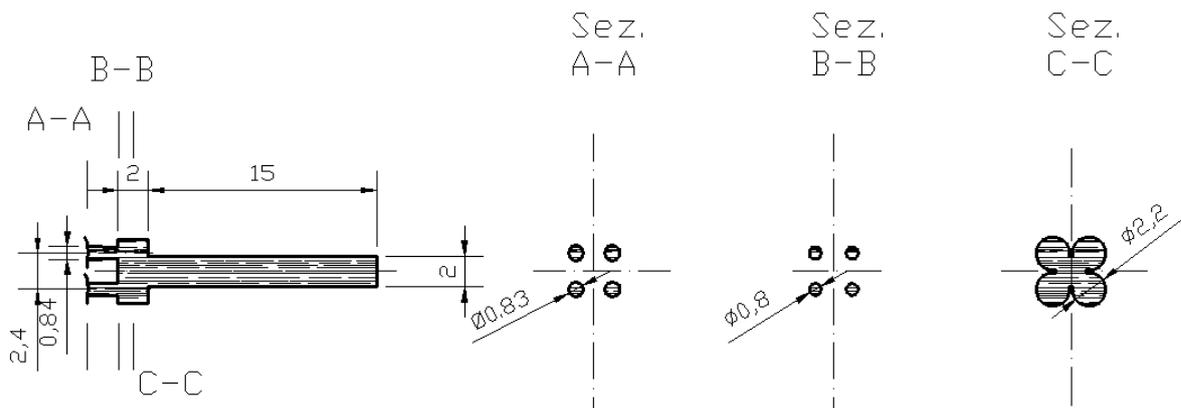


Figura 4.2 – Sulla sinistra: vista frontale e dimensioni della camera di miscelamento; sulla destra: sezioni e dimensioni del diametro maggiore dei tronchi di cono in ingresso della camera di miscelamento (A-A); sezioni e dimensioni del diametro minore dei tronchi di cono di ingresso della camera di miscelamento (B-B); sezione e dimensioni del “quadrifoglio” (C-C).

Per maggiore chiarezza, le dimensioni vengono riportate in tabella 4.1:

<i>Raggio maggiore tronco di cono [mm]</i>	0.41744
<i>Raggio minore tronco di cono [mm]</i>	0.40
<i>Lunghezza tronco di cono [mm]</i>	2
<i>Raggio sottocamera miscelamento [mm]</i>	1.10
<i>Spessore camera miscelamento [mm]</i>	2
<i>Raggio tubo di uscita [mm]</i>	1
<i>Lunghezza tubo di uscita [mm]</i>	15

Tabella 4.1 – Dimensioni caratteristiche della camera di miscelamento.

In figura 4.3 è illustrato il disegno della geometria:

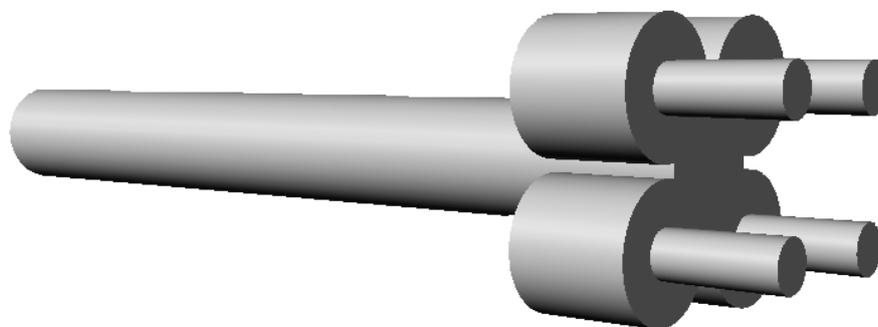


Figura 4.3 – Disegno della camera di miscelamento in vista prospettica.

4.3 Analisi del trasporto di un farmaco nella camera di miscelamento

In questo capitolo si analizzeranno in dettaglio la fluidodinamica e il trasporto di farmaco all'interno della camera di miscelamento. In particolare si tratterà il caso in cui solo due ingressi del connettore siano utilizzati, facendo entrare da un lato la soluzione parenterale,

che ricca di principi nutritivi è sempre presente nelle infusioni dei pazienti neonati, e dall'altro ingresso il farmaco, che nel presente lavoro è la dopamina, un inotropico comunemente utilizzato in terapia intensiva, ad esempio nei casi di infarti miocardici o come vasopressore.

Come già anticipato, prima di essere collegato alla linea di infusione il connettore, e quindi anche la camera di miscelamento, viene riempito con soluzione fisiologica. Nel capitolo 3 si erano descritti due modelli analitici presenti in letteratura per il trasporto di un liquido con portata costante all'interno di un tubo (paragrafo 3.3). Anche per la camera di miscelamento è possibile utilizzare due modelli analoghi a quelli già esposti, che verranno adattati al nuovo sistema preso in esame [27]. Anche in questo caso si possono distinguere due descrizioni ideali tra loro opposte: la prima è il “Plug-Flow Model” (corrispondente al “Piston-Flow Model” nel precedente capitolo) e la seconda è il “Well-Mixed Model”:

- “Plug Flow Model”: il farmaco e la parenterale si mescolano istantaneamente e perfettamente al loro punto di incontro. Dopo il miscelamento, i filetti di fluido viaggiano parallelamente, alla stessa velocità costante attraverso il volume di priming.

Se si esprime come Q_P la portata in volume della parenterale e come Q_D la portata in volume del farmaco, il tempo necessario affinché il liquido miscelato esca dal sistema è pari a:

$$\tau = \frac{V}{Q_P + Q_D} \quad (4.1)$$

dove V è il volume di priming del sistema considerato.

In figura 4.4 è illustrato il concetto appena descritto: nel momento in cui le pompe vengono accese e i due liquidi entrano in contatto si miscelano immediatamente. Solo dopo aver trascorso un tempo pari a τ , che corrisponde al tempo di attraversamento dell'intero sistema, farmaco e parenterale miscelati arriveranno all'uscita.

- “Well-Mixed Model”: la concentrazione del farmaco all'interno del volume del sistema è sempre uniforme.

Se si fa riferimento alla figura 4.5, la variazione di concentrazione c all'interno del sistema è espressa dal seguente bilancio:

$$V \frac{\partial c}{\partial t} = c_D - c(Q_P + Q_D) \quad (4.2)$$

dove

V è il volume di priming,

C_D è la concentrazione di farmaco all'ingresso del sistema,

Q_P è la portata in volume della parenterale,

Q_D è la portata in volume del farmaco.

Se si impone che la concentrazione iniziale di farmaco all'interno del volume sia nulla, ovvero $c(t = 0) = 0$, la precedente equazione differenziale è così risolta:

$$c = \frac{c_D Q_D}{Q_P + Q_D} (1 - e^{-(Q_P + Q_D)t/V}) \quad (4.3)$$

Nonostante il modello illustri come la miscela composta da farmaco e parenterale sia sempre uniforme all'interno del sistema e venga subito percepita all'uscita, senza ZDDT, il sistema così descritto impiegherà comunque del tempo a raggiungere la condizione stazionaria. Considerando i due modelli descritti, il "Plug-Flow Model" è quello che, sia per semplicità di trattazione, sia per la sua intuitività nel comprendere il fenomeno in gioco, viene solitamente utilizzato nei reparti di terapia intensiva neonatale per calcolare il tempo necessario affinché il farmaco arrivi al paziente. A causa della scarsa accuratezza dei modelli presentati, è stato necessario effettuare uno studio computazionale per valutare il trasporto del farmaco all'interno della camera di miscelamento.

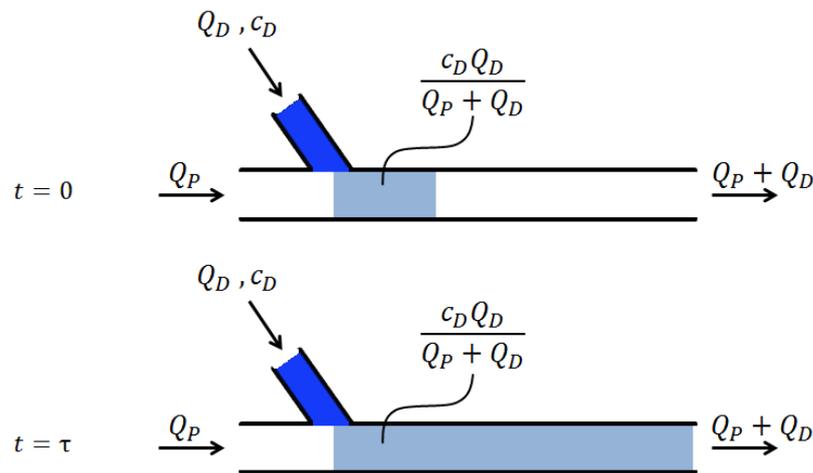


Figura 4.4 – Illustrazione del "Plug-Flow Model". La concentrazione di farmaco rimane costante durante l'attraversamento del volume.

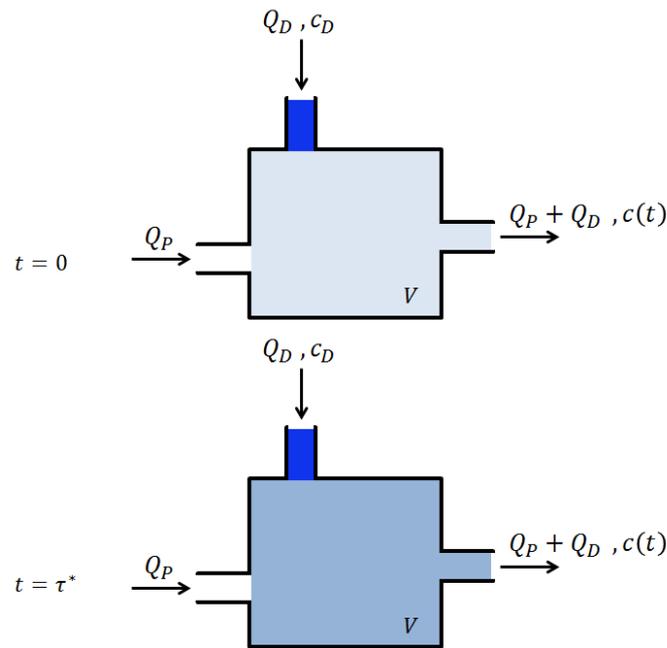


Figura 4.5 – Illustrazione del “Well-Mixed Model”. Il farmaco esce istantaneamente dal sistema ma impiegherà del tempo (τ^*) a raggiungere la condizione stazionaria.

4.4 Modello computazionale

Oggetto dello studio computazionale sulla camera di miscelamento è la valutazione della dinamica di trasporto del farmaco all'interno del sistema considerato. Al fine di analizzare nel dettaglio la modalità di trasporto del farmaco all'interno della camera di miscelamento, sono state effettuate due diverse tipologie di simulazioni computazionali: la prima riguarda l'analisi fluidodinamica in regime stazionario sulla camera di miscelamento. L'obiettivo di queste prime simulazioni esplorative è stato quello di valutare il campo di velocità all'interno della camera di miscelamento, quando la sola soluzione parenterale viene introdotta, e verificare la presenza di eventuali zone di ristagno a velocità nulla. Un'altra finalità delle simulazioni fluidodinamiche in regime stazionario è stata quella di valutare l'influenza dell'ingresso scelto per il farmaco: si è valutato il campo di velocità e la presenza di eventuali zone di ristagno nel caso in cui l'ingresso del farmaco sia scelto adiacente od opposto a quello utilizzato per la parenterale. La seconda tipologia di simulazioni computazionali riguarda l'analisi diffusiva nel tempo all'interno della camera di miscelamento. L'obiettivo è quello di studiare il trasporto del farmaco grazie ai

fenomeni convettivi e diffusivi e il tempo necessario affinché il farmaco raggiunga l'uscita del connettore. In questa simulazione la simmetria nella geometria del connettore è stata sfruttata al fine di ridurre l'onere computazionale.

In figura 4.6 viene mostrata la geometria di metà dominio della camera di miscelamento utilizzata per le analisi computazionali diffusive:

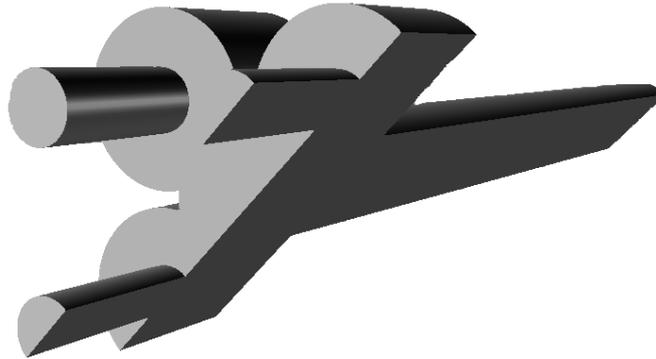


Figura 4.6 – Metà dominio della camera di miscelamento utilizzata in alcune simulazioni.

I modelli utilizzati per il calcolo della soluzione numerica sono il modello “Viscous-Laminar” e il “Species-Species Transport” rispettivamente per la risoluzione dell’equazione di Navier-Stokes e la conservazione della massa, e per l’equazione del trasporto. I parametri dei modelli usati sono gli stessi di quelli riportati nel capitolo 3.

Anche per quanto riguarda le proprietà fisiche dei liquidi considerati, esse sono state scelte con gli stessi valori di quelle considerate nel capitolo 3.

In particolare la massa volumica e la viscosità dinamica della parenterale, del farmaco e della soluzione fisiologica hanno valori identici e pari a 1000 kg/m^3 e $0.001 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, rispettivamente. Il coefficiente di diffusione del farmaco all’interno della parenterale e della soluzione fisiologica è di $6 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$.

4.4.1 Creazione della griglia di calcolo

La griglia di calcolo è stata realizzata attraverso l’utilizzo del software commerciale Icem. In questo paragrafo viene descritta la creazione della griglia di calcolo per metà dominio, ma il procedimento è del tutto analogo per la camera di miscelamento intera.

Dopo aver importato la geometria, è necessario scegliere tra diversi tipi di elementi per realizzare la griglia di calcolo: tetraedri, prismi o esaedri. Nel caso in esame si è deciso di

utilizzare una mesh ad elementi esaedrici: considerata la geometria in questione, costituita da un assemblaggio di cilindri e tronchi di cono, essa si presta bene ad essere suddivisa in piccoli domini di calcolo di forma regolare quali sono gli esaedri. Una griglia di calcolo ad elementi esaedrici è senza dubbio di maggiore complessità, tuttavia consente di ottenere una soluzione più accurata rispetto ad una mesh costituita da elementi tetraedrici o prismi. A parità di altri fattori inoltre riduce i tempi necessari al calcolo della soluzione.

Icem permette la generazione di volumi di mesh esaedrici attraverso la creazione di “blocchi” costruiti interattivamente e adattati a seconda della geometria [43]. Per costruire la griglia di calcolo mediante blocchi il dominio in esame è stato idealmente suddiviso in otto parti, rappresentate in figura 4.7 con lettere dalla A alla H. Il primo blocco è stato creato in corrispondenza della parte A. Successivamente è stato generato sul blocco un “O-grid”: questa tecnica consente in modo semplice di ottenere mesh mappate e molto regolari su cilindri. In particolare, questo tipo di mesh è formato da due parti: un corpo centrale e una corona circolare intorno formata da quattro domini. Il blocco creato viene quindi suddiviso in 5 sotto-blocchi, come mostrato in figura 4.8. Dopo aver definito l’O-grid, tutti i blocchi centrali vengono estrusi nel cilindro B, mentre i blocchi che costituiscono la corona circolare vengono estrusi nei cilindri C, D ed E. Anche per le parti C, D ed E è stata utilizzata la tecnica dell’O-grid. Gli O-grid definiti sono stati estrusi nei tronchi di cono F, G ed H. Il risultato finale di “blocking” è mostrato in figura 4.8.

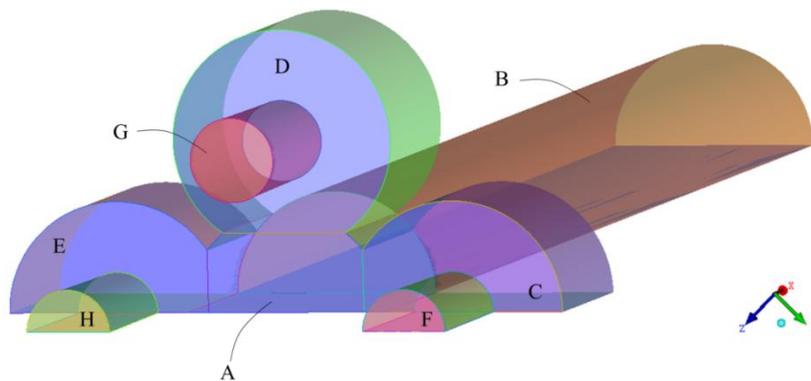


Figura 4.7 – Suddivisione ideale della camera di miscelamento per l’utilizzo del “blocking” in Icem.

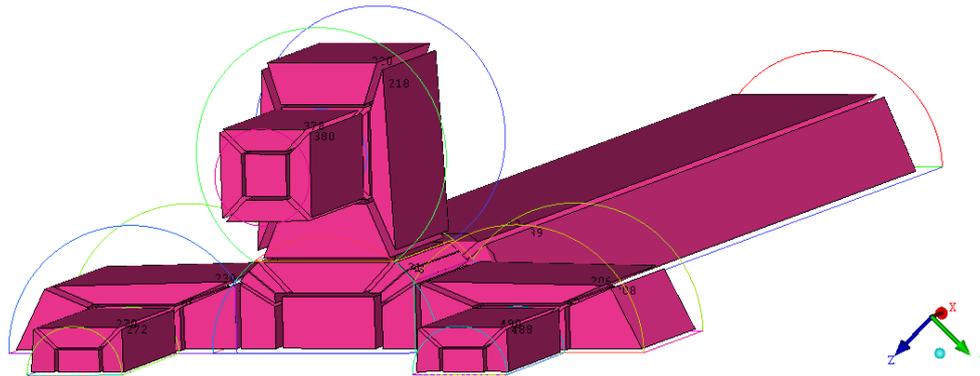


Figura 4.8 – Blocking della camera di miscelamento per la creazione della griglia di calcolo.

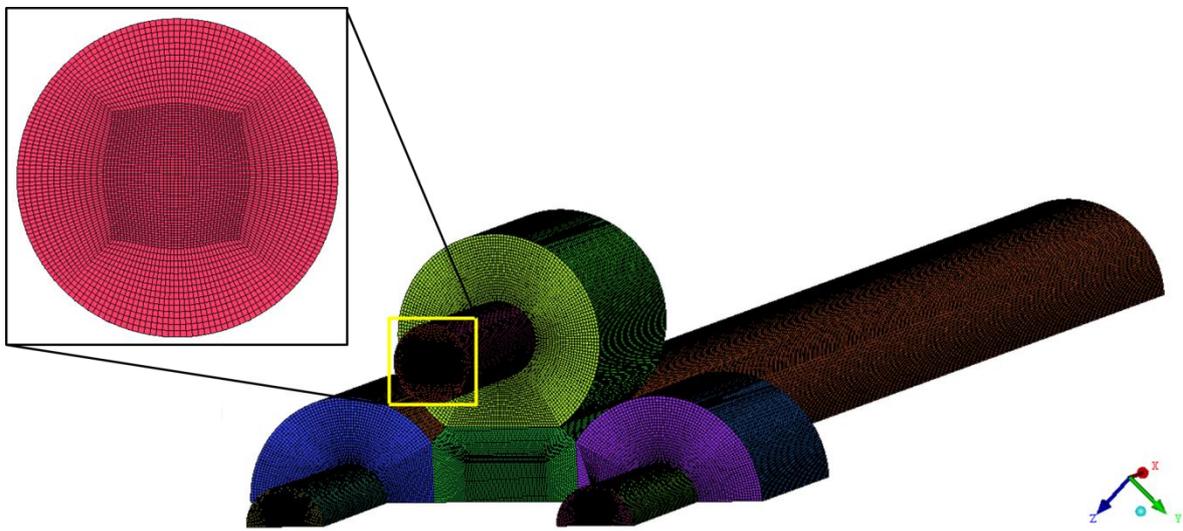


Figura 4.9 – Griglia di calcolo ottenuta mediante la strategia del “blocking”. Nel riquadro in alto a sinistra è evidenziato il dettaglio di una parte della griglia di calcolo ottenuta con la tecnica dell’O-grid.

Dopo aver creato i blocchi, è stato scelto il numero di elementi per ogni parte che costituisce la camera di miscelamento e generata la griglia di calcolo. Per il file generato da Icem viene scelto come “solver output” Fluent_V6 di Ansys. Questa scelta permette di scrivere un unico file di output contenente mesh e condizioni al contorno compatibile con Fluent. La griglia di calcolo creata è visualizzata in figura 4.9.

4.4.2 Analisi di sensitività spaziale della griglia di calcolo

L’analisi di sensitività della griglia di calcolo è stata effettuata realizzando sei diverse mesh per metà camera di miscelamento e valutando il profilo di concentrazione del

farmaco in funzione della coordinata radiale sulla superficie di uscita. E' stata scelta la superficie di uscita come valutazione della griglia di calcolo perchè in ultima analisi le simulazioni numeriche sulla camera di miscelamento hanno lo scopo di valutare il profilo di concentrazione su di essa e il tempo necessario al raggiungimento dell'outlet da parte del farmaco. L'analisi di sensitività per la camera di miscelamento è stata condotta raffinando progressivamente la griglia di calcolo in egual maniera tutti i sotto-domini che la compongono. In tabella 4.2 sono riportati il numero di elementi e il valore massimo di concentrazione sulla sezione, utilizzato come indice per valutare l'accuratezza della soluzione. Per quanto riguarda il caso 5*, si sottolinea che la mesh non è stata infittita significativamente rispetto al caso 4: partendo dalla mesh ottenuta per il caso 4, si è cercato di rendere il più omogenee possibili le zone di transizione tra diversi sottodomini, che presentavano elementi distorti e mediamente distribuiti in maniera poco uniforme. Particolare attenzione è stata riservata alle regioni in cui da analisi computazionali esplorative si è osservato essere presente un forte gradiente del fenomeno fisico considerato, a causa dell'interfaccia tra i due fluidi.

<i>Caso</i>	<i>n° elementi griglia</i>	<i>Valore massimo di concentrazione</i>
1	209250	0.171
2	819404	0.183
3	1938876	0.187
4	6857368	0.192
5*	6927171	0.190
6	12561870	0.193

Tabella 4.2 - Dimensioni della griglia di calcolo usate per la sensitività della camera di miscelamento e valore massimo della concentrazione in corrispondenza della coordinata $y = 0$ mm.

In figura 4.10 è mostrato l'andamento del profilo di concentrazione, in funzione della coordinata radiale, valutato sul segmento intersezione tra la superficie di uscita del connettore e il piano di simmetria della camera di miscelamento.

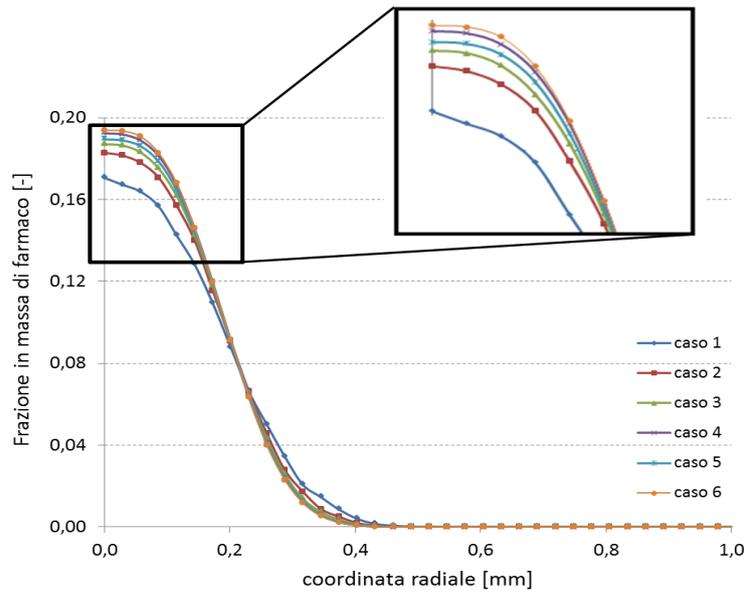


Figura 4.10 - Effetto del numero di elementi della griglia di calcolo, in funzione della coordinata radiale sull'outlet della camera di miscelamento, sulla frazione in massa di farmaco.

Dalla figura 4.10 si può osservare come il profilo di concentrazione del farmaco, in funzione della coordinata radiale sia dipendente dal numero di elementi e dalla tipologia della griglia di calcolo utilizzata: il caso 4 e il caso 6 presentano il medesimo andamento del profilo di concentrazione; il caso 5*, pur avendo un numero di elementi paragonabile e addirittura superiore a quello del caso 4, esibisce un andamento del profilo di concentrazione che si discosta da quella del caso 4 e 6: osservando i valori massimi di concentrazione lungo la linea analizzata, si stima che l'errore massimo compiuto sia pari allo 0.5% scegliendo la mesh del caso 4 piuttosto che quella nel caso 6.

Inoltre, poichè l'andamento del profilo di concentrazione del farmaco sull'uscita è pressochè invariato tra il caso 4 e 6, e i tempi computazionali diminuiscono notevolmente al diminuire del numero degli elementi, si è scelto di utilizzare la griglia di calcolo con un numero di elementi pari a 6857368 (caso 4), che fornisce una soluzione sufficientemente accurata.

4.4.3 Simulazioni fluidodinamiche con una sola portata in ingresso

Come descritto precedentemente, le prime simulazioni sono state effettuate sull'intero dominio della camera di miscelamento, al fine di valutare il campo di velocità, quando la

sola soluzione parenterale viene introdotta, e verificare la presenza di eventuali zone di ristagno a velocità nulla. Il secondo scopo è stato quella di valutare l'influenza dell'ingresso scelto per il farmaco: si è valutato il campo di velocità e la presenza di eventuali zone di ristagno nel caso in cui l'ingresso del farmaco sia scelto adiacente od opposto a quello utilizzato per la parenterale.

Le analisi sono state realizzate utilizzando il modello “Viscous – Laminar” di Fluent per simulare il comportamento fluidodinamico descritto dall'equazione di conservazione della massa e della quantità di moto.

L'obiettivo di queste prime simulazioni esplorative è stato quello di valutare il campo di velocità all'interno della camera di miscelamento quando la sola soluzione parenterale viene introdotta, e verificare la presenza di eventuali zone di ristagno a velocità nulla.

4.4.3.1 Condizioni al contorno

Facendo riferimento alla figura 4.11, sono state imposte le seguenti condizioni al contorno:

- inlet 1: è stato imposto all'ingresso un profilo di velocità piatto, con quattro differenti valori di velocità, come riportato in tabella 4.3:

<i># simulazione</i>	<i>Velocità impostata [m/s]</i>	<i>Portata corrispondente [ml/h]</i>
1	$3.5 \cdot 10^{-5}$	0.1
2	$1.7 \cdot 10^{-3}$	5
3	$3.5 \cdot 10^{-3}$	10
4	$5.3 \cdot 10^{-3}$	15

Tabella 4.3 – Velocità impostate all'inlet 1 per le diverse simulazioni fluidodinamiche.

- inlet 2, 3, 4: sono stati considerati come wall, al fine di simulare gli ingressi del connettore occlusi con i tappi;
- outlet: all'uscita della camera di miscelamento è stato imposto un valore di pressione nullo;

- pareti: tutte le pareti sono state considerate come rigide e definite come wall, applicando la condizione di no-slip, così che la velocità alle pareti sia nulla.

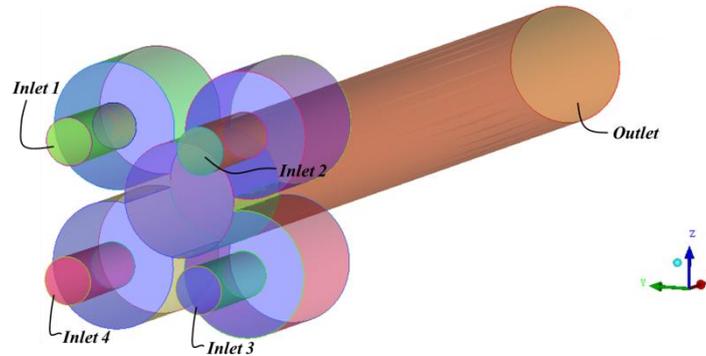


Figura 4.11 – Parti in cui è suddivisa la geometria: inlet 1, 2, 3 e 4; outlet; pareti.

4.4.3.2 Risultati

In figura 4.12 sono riportate le mappe colorimetriche di velocità in tre diverse sezioni del “quadrifoglio” della camera di miscelamento per le quattro simulazioni sopra descritte, nelle quali viene fatta variare la velocità in ingresso della soluzione parenterale. Le zone non colorate indicano che il liquido ha una velocità inferiore a $v = 10^{-5}$ m/s, ed è quindi considerato come fermo. Infatti, poichè queste simulazioni hanno lo scopo di verificare se il liquido all’interno della camera di miscelamento viene messo in movimento dal flusso della parenterale, il valore di $v = 10^{-5}$ m/s viene considerato come soglia al di sotto della quale il liquido rimane fermo. Questa scelta è stata fatta considerando che il valore della portata comunemente utilizzato nei reparti di terapia intensiva neonatale è maggiore di almeno un ordine di grandezza rispetto alla minore tra le velocità scelte per le simulazioni. Da sinistra a destra vengono riportate le sezioni a partire dalla zona del “quadrifoglio” più prossimale agli ingressi a quella più distale. Si confrontino innanzitutto le immagini da sinistra verso destra sulle tre sezioni del tubo. Come si può osservare, la parenterale ha una velocità massima nella sezione A in corrispondenza del tubo di ingresso. Quando questa entra poi nel “quadrifoglio” (sezione B), l’improvviso allargamento fa decrescere la velocità di due ordini di grandezza rispetto alla velocità massima nel tubo. Il diametro di un “lobo” del “quadrifoglio” è infatti maggiore di quello del tubo di ingresso di circa 2.75 volte. Ancora nella sezione B si può osservare come la zona con velocità maggiore sia nel

“lobo” del “quadrifoglio” dove sta entrando la parenterale, in quanto risente dell’effetto della più alta velocità del tubo di ingresso. Dal confronto tra la sezione A e la sezione B inoltre si può osservare come la parenterale muove un volume maggiore di liquido man mano che essa avanza nella camera di miscelamento. Nella sezione C invece il volume di liquido in movimento diminuisce in quanto questa sezione si trova ad essere sufficientemente distante dall’ingresso da non risentire più dell’effetto dell’alta velocità. La velocità inoltre cresce nella zona in cui il fluido si incanala nel tubo di uscita. Questo effetto ancora una volta è dovuto al passaggio da una sezione estesa ad una di dimensioni inferiori, grazie alla piccola taglia del diametro del tubo di uscita. Se si confrontano le immagini dall’alto verso il basso, ovvero all’aumentare della portata della parenterale, si può osservare un comportamento analogo per tutti i casi analizzati. In generale si verifica un incremento della velocità massima all’aumentare della portata. Inoltre, anche le zone a velocità minima sono caratterizzate da un valore di velocità che aumenta proporzionalmente alla portata impostata. L’estensione delle zone in movimento inoltre aumenta per alte portate. In particolare si può osservare come a portate elevate (IV simulazione), la zona di liquido in movimento comprenda anche i “lobi” del “quadrifoglio” che non ricevono liquido dagli ingressi corrispondenti. Il volume in movimento inoltre è simmetrico per le zone in corrispondenza dei cilindri corrispondenti agli ingressi 2 e 4 e maggiore rispetto a quello corrispondente all’ingresso 3.

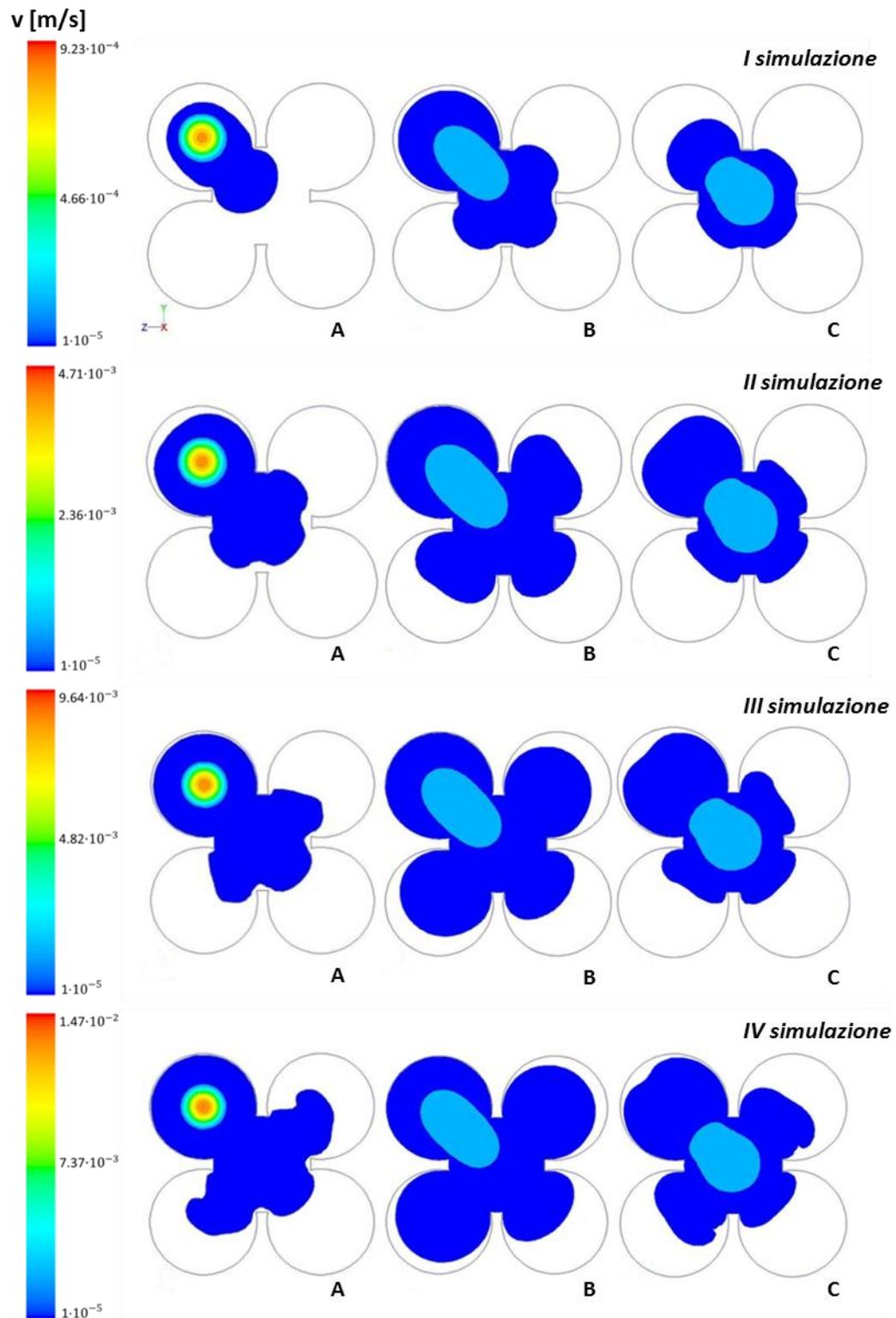


Figura 4.12 – Mappe colorimetriche della velocità all’interno del “quadrifoglio” del connettore per le condizioni al contorno sopra riportate per tre sezioni, a partire dalla zona del “quadrifoglio” più prossimale (sinistra) a quella più distale (destra).

A titolo di esempio, per la portata pari a 15 ml/h (IV simulazione) vengono riportate le mappe colorimetriche della velocità dei piani passanti rispettivamente per gli ingressi 1 e 3 e per gli ingressi 2 e 4, con la stessa scala dei valori utilizzata per la figura 4.12. Anche da queste immagini si osserva come la parenterale occupi prevalentemente la zona del quadrifoglio corrispondente a 1, 2 e 4 piuttosto che 3.

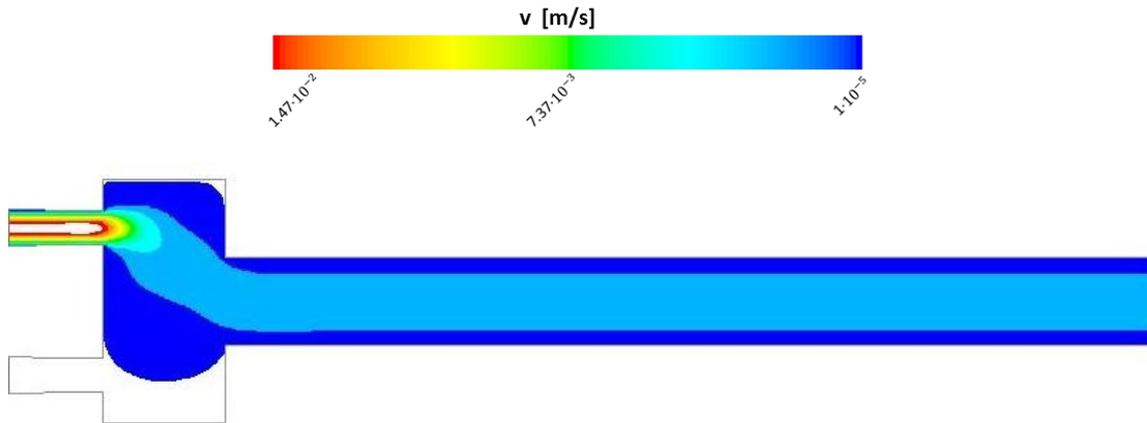


Figura 4.13 – Mappa colorimetrica della velocità del piano passante per gli ingressi 1 e 3. Portata della parenterale pari a 15 ml/h.



Figura 4.14 – Mappa colorimetrica della velocità del piano passante per gli ingressi 2 e 4. Portata della parenterale pari a 15 ml/h.

In figura 4.15 viene riportato il volume di liquido fermo all'interno del “quadrifoglio” in funzione della portata impostata per l'inlet 1.

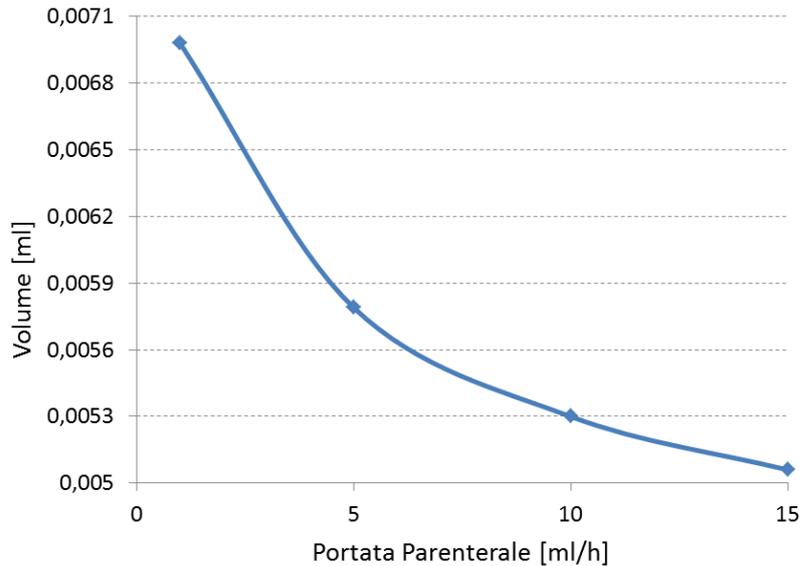


Figura 4.15 – Volume di liquido fermo all’interno del “quadrifoglio” in funzione della portata della parenterale.

Poichè il volume complessivo del “quadrifoglio” è pari a 0.0339 ml, una portata di 1 ml/h fa sì che il volume di liquido fermo all’interno del “quadrifoglio” sia pari ad un quinto del volume totale. Una portata di 15 ml/h invece mette in moto un volume di liquido maggiore, lasciando fermo solo circa un settimo del volume totale. Quindi il volume di liquido fermo all’interno del “quadrifoglio” è inversamente proporzionale alla portata impostata all’ingresso.

4.4.4 Simulazioni della parenterale e di un farmaco

Un altro tipo di simulazioni fluidodinamiche è stato condotto al fine di valutare il campo di moto e le zone ferme di liquido all’interno della camera di miscelamento: in questo caso oltre ad una portata di ingresso per la parenterale, viene simulata una portata anche per il farmaco. Le simulazioni sono state condotte al fine di valutare se la scelta dell’ingresso del farmaco in riferimento all’ingresso della parenterale influenza il campo di moto all’interno della camera di miscelamento. In particolare, è stata simulata la situazione in cui l’ingresso del farmaco è adiacente all’ingresso della parenterale (inlet 1 per la parenterale e inlet 2 per il farmaco, in riferimento alla figura 4.11) od opposto (inlet 2 per la parenterale e inlet 3 per il farmaco, in riferimento alla figura 4.11).

4.4.4.1 Condizioni al contorno

Facendo riferimento alla figura 4.11, sono state imposte le seguenti condizioni al contorno:

- inlet 1: è stato imposto all'ingresso un profilo di velocità piatto, con velocità media pari a $3.5 \cdot 10^{-4}$ m/s;
- inlet 2, 3: sono stati alternativamente scelti come ingresso del farmaco, secondo la tabella 4.4. L'inlet non scelto per il farmaco viene imposto come wall:

<i>n° simulazione</i>	<i>Velocità impostata [m/s]</i>	<i>Portata corrispondente [m³/s]</i>	<i>Ingresso scelto per il farmaco</i>
1	$3.5 \cdot 10^{-5}$	0.1	2
2	$3.5 \cdot 10^{-5}$	0.1	3

Tabella 4.4 – Velocità imposte agli ingressi per le diverse simulazioni fluidodinamiche.

- inlet 4: è stato considerato come wall;
- outlet: all'uscita della camera di miscelamento è stato imposto un valore di pressione nullo;
- pareti: tutte le pareti sono state considerate come rigide e definite come wall, applicando la condizione di no-slip, così che la velocità alle pareti sia nulla.

4.4.4.1 Risultati

Nella prima serie di immagini (I simulazione, A, B, C), gli ingressi per la parenterale e il farmaco sono adiacenti. Il farmaco entra con una velocità media inferiore di un ordine di grandezza rispetto alla parenterale. Nel mezzo del quadrifoglio (B), il farmaco e la parenterale si incontrano mettendo in movimento la zona di fluido circostante. In figura C, farmaco e parenterale si dirigono verso il tubo di uscita.

Nella seconda serie (II simulazione, A, B, C) i due ingressi scelti sono opposti, ma il comportamento è analogo a quello descritto per la serie precedente.

Dai risultati ottenuti appare evidente come il volume di liquido in movimento all'interno del "quadrifoglio" sia indipendente dall'accesso scelto per il farmaco. Al fine di sfruttare la

simmetria, nelle simulazioni del trasporto gli ingressi scelti per la parenterale e il farmaco saranno rispettivamente l'ingresso 1 e l'ingresso 3, come mostrato in figura 4.11.

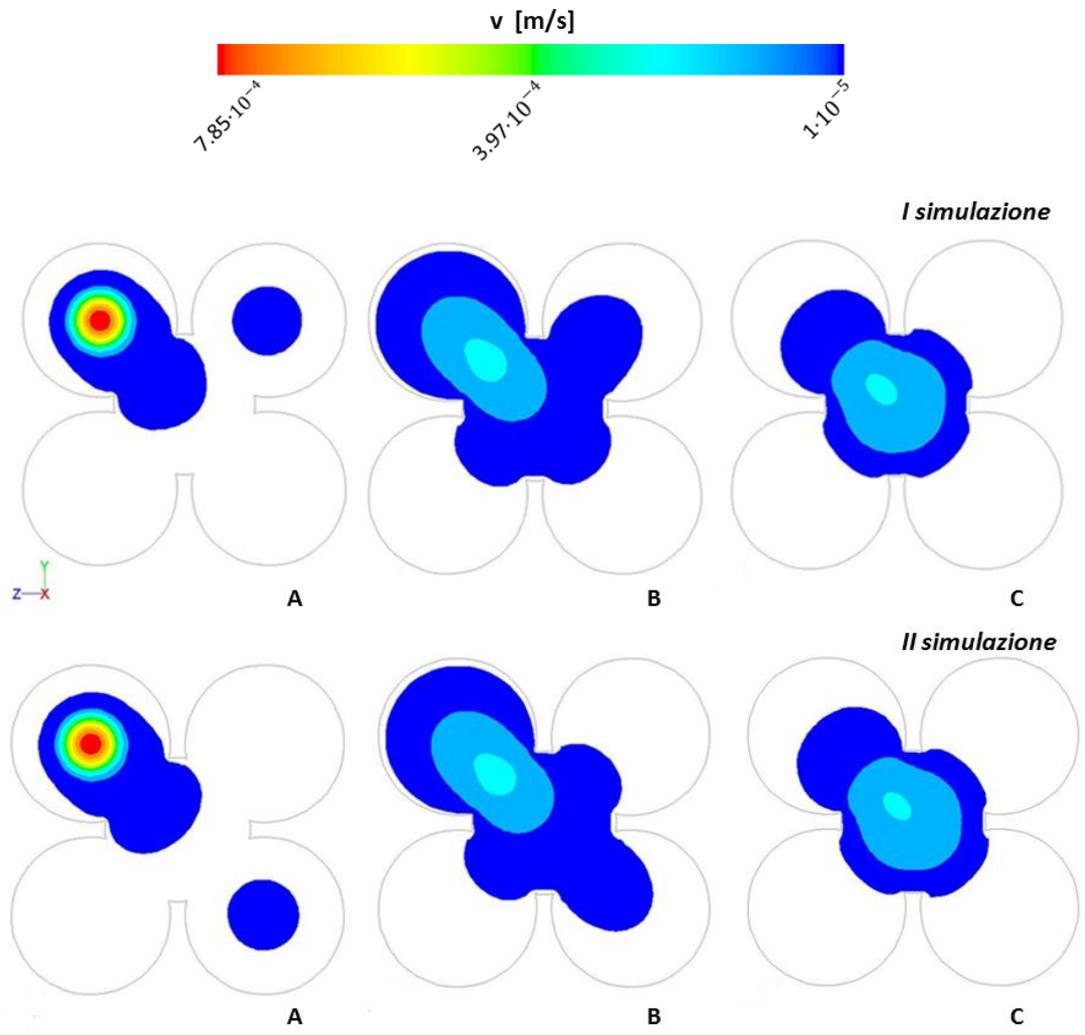


Figura 4.16 – Mappe colorimetriche della velocità all'interno del "quadrifoglio" del connettore per le condizioni al contorno sopra riportate.

4.4.5 Modello computazionale del trasporto nella camera di miscelamento

Dopo aver analizzato le simulazioni fluidodinamiche stazionarie, sono state realizzate alcune simulazioni del trasporto per valutare l'effetto della diffusione sul trasporto del farmaco all'interno della camera di miscelamento. Come per le simulazioni effettuate sui tubi di ingresso, al fine di ridurre l'onere computazionale, la simulazione delle equazioni di conservazione della massa e Navier-Stokes è stata realizzata separatamente da quella

relativa all'equazione del trasporto. L'analisi fluidodinamica è stata effettuata in regime stazionario in quanto il transitorio fluidodinamico è trascurabile rispetto a quello diffusivo. L'analisi diffusiva invece è stata realizzata in transitorio, al fine di valutare il tempo affinché il farmaco raggiunga l'uscita del connettore. Come è stato descritto nel capitolo precedente, il connettore è stato suddiviso in due domini al fine di ridurre i tempi computazionali. Gli andamenti della concentrazione nel tempo all'uscita del tubo di ingresso sono quindi stati applicati come condizioni al contorno per l'ingresso riservato al farmaco nel secondo dominio, ovvero la camera di miscelamento. Per ottenere la continuità tra i due domini, è stato quindi necessario imporre le condizioni fluidodinamiche e diffusive ottenute in uscita per la simulazione del primo tratto, alla superficie di ingresso del farmaco della camera di miscelamento. In particolare, per quanto riguarda la simulazione fluidodinamica stazionaria, è stato imposto un profilo di velocità parabolico sia per l'ingresso della parenterale che per quello del farmaco, in quanto il flusso che raggiunge la camera di miscelamento ha moto parabolico sviluppato [44]. La funzione utilizzata per questo scopo è riportata in Appendice. Per quanto riguarda la simulazione del trasporto, gli andamenti della concentrazione nel tempo all'uscita del tubo di ingresso sono stati applicati come condizioni al contorno per l'ingresso riservato al farmaco nel secondo dominio. La definizione di quest'ultima condizione ha richiesto l'implementazione di una specifica funzione. Dapprima sono stati campionati i valori della concentrazione del farmaco in funzione della coordinata radiale, sulla superficie di uscita nella simulazione relativa al tubo di ingresso. In particolare il campionamento è stato realizzato ad ogni time step. Si è così ottenuto un set discreto di valori di concentrazione in funzione della coordinata radiale, per ogni time step. I valori ottenuti sono stati interpolati quindi mediante un'interpolazione polinomiale del sesto ordine per mezzo del codice Matlab. È stata quindi implementata una funzione specifica per leggere i profili ottenuti e utilizzarli come condizione in ingresso per la simulazione del trasporto di farmaco. La funzione utilizzata per questo scopo è riportata in Appendice.

4.4.5.1 Condizioni al contorno

4.4.5.1.1 Simulazione fluidodinamica

Sono state imposte le seguenti condizioni al contorno:

- inlet 1 e 3: è stato imposto un profilo di velocità parabolicoide, definito con una funzione, con una velocità massima di 0.01015 m/s per l'ingresso 1 e 0.0001015 m/s per l'ingresso 3. Le velocità qui riportate simulano una portata volumetrica di 10 ml/h e 0.1 ml/h rispettivamente per la parenterale e per il farmaco;
- outlet: all'uscita del connettore è stato imposto un valore di pressione nulla;
- inlet 2, 4 e pareti: gli ingressi non utilizzati come ingressi per farmaco e parenterale e le pareti sono stati considerati come rigidi e definiti in Fluent come wall, applicando la condizione di no-slip;
- simmetria: il piano di simmetria è stato definito in Fluent come symmetry.

4.4.5.1.2 Simulazione del trasporto

- Inlet 1: è stato imposto un valore di concentrazione di farmaco, espresso come frazione in massa, pari a 0;
- inlet 3: è stato imposto un profilo di concentrazione tempo-variante, attraverso una specifica funzione, come descritto in precedenza. Per ogni time step è stato quindi assegnato un profilo che evolve da un valore medio pari a 0, quando il farmaco non ha ancora raggiunto la camera di miscelamento, ad un valore medio pari a 1 quando in uscita dal tubo di ingresso si è raggiunta la condizione stazionaria;
- outlet: è stato imposto una concentrazione di farmaco nulla.

Le condizioni al contorno sono riassunte in figura 4.17.

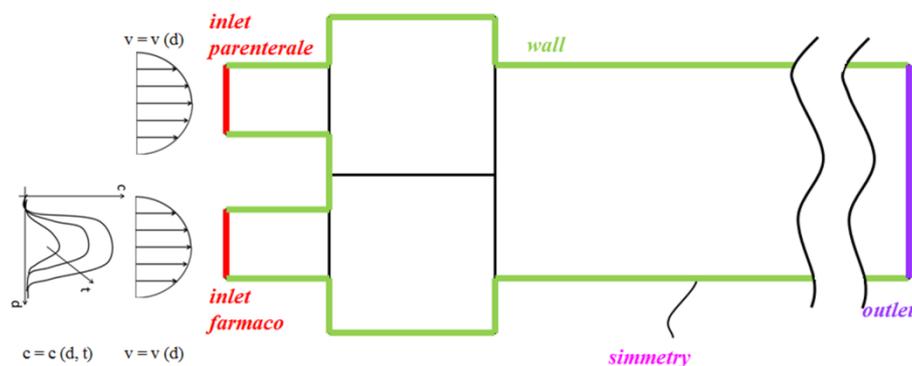


Figura 4.17 – Condizioni al contorno per la camera di miscelamento.

4.4.5.2 Risultati

4.4.5.2.1 Fluidodinamica nella camera di miscelamento

Al termine della simulazione fluidodinamica in regime stazionario sono stati valutati:

- Il campo di velocità:
 - o sul piano di simmetria;
 - o su una sezione trasversale del “quadrifoglio”;
- il volume della camera di miscelamento occupato dal farmaco e dalla parenterale.

In figura 4.18 è riportata la mappa di velocità sul piano di simmetria. La scala dei valori è stata fissata con un massimo di velocità pari $1.09 \cdot 10^{-2}$ m/s (velocità più elevata in assoluto raggiunta all’interno della camera di miscelamento).

Come si può osservare dalla figura 4.18, la parenterale attraversa il tubicino di ingresso con una velocità che esibisce un profilo parabolico, il cui valore massimo è pari a $1.09 \cdot 10^{-2}$ m/s. Raggiunta l’uscita del tubicino, la velocità della parenterale diminuisce progressivamente durante l’attraversamento del quadrifoglio, raggiungendo un valore massimo pari a circa $1.09 \cdot 10^{-3}$ m/s. La diminuzione della velocità massima di un ordine di grandezza è causata dal brusco allargamento della sezione tra il tubicino di ingresso e il quadrifoglio. Raggiunto il tubo di uscita della camera di miscelamento, il valore della velocità non subisce ulteriori modifiche, rimanendo stabile intorno a $1.09 \cdot 10^{-3}$ m/s fino al raggiungimento dell’uscita della camera di miscelamento. In figura 4.18 inoltre non è possibile apprezzare la velocità del farmaco, a causa del suo basso valore. In figura 4.19, viene mostrato ancora il piano di simmetria, con una scala dei valori il cui massimo è pari a un ordine di grandezza inferiore al valore massimo della parenterale. Dal confronto tra le figure è possibile visualizzare come la velocità massima del farmaco sia due ordini di grandezza inferiore rispetto alla velocità massima della parenterale. In figura 4.19 è inoltre possibile visualizzare il comportamento che il farmaco esibisce durante il passaggio tra il tubicino di ingresso e il quadrifoglio: come per la parenterale, anche la velocità del farmaco diminuisce di un ordine di grandezza.

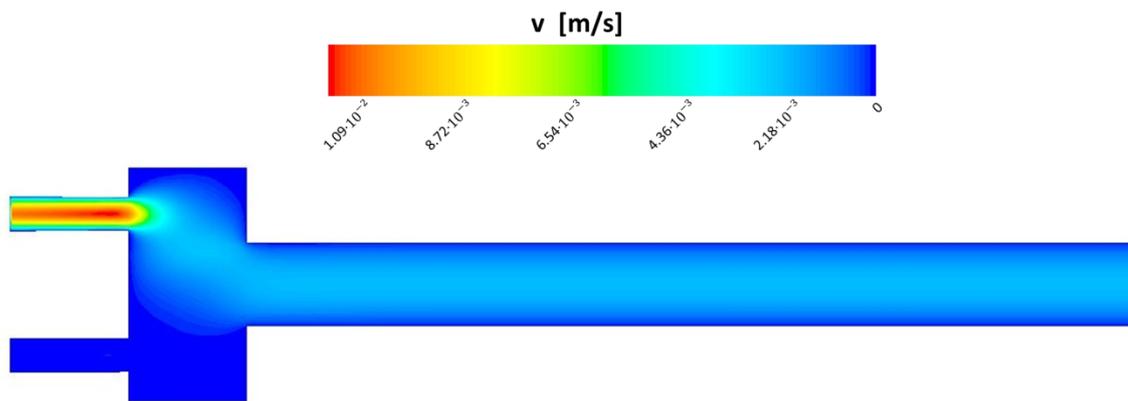


Figura 4.18 – Mappa di velocità sul piano di simmetria. Valore massimo pari a al valore massimo in assoluto all’interno della camera di miscelamento.

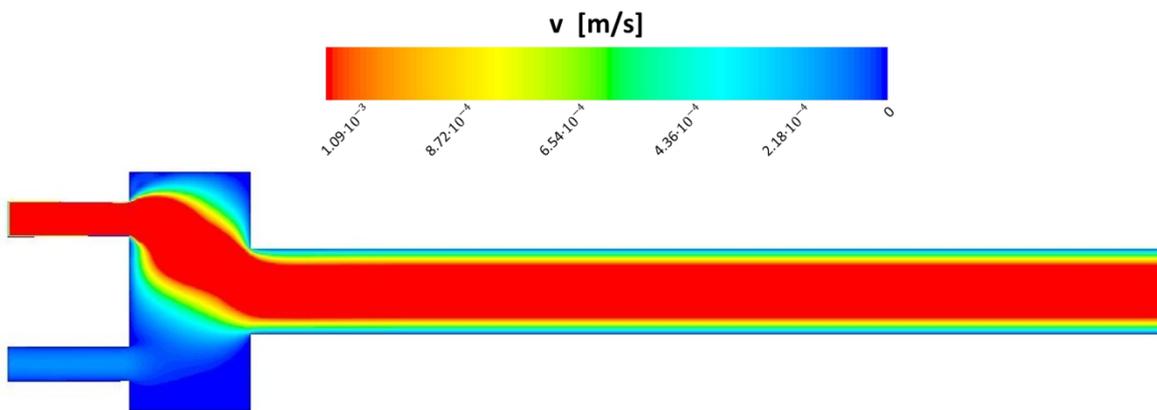


Figura 4.19 – Mappa di velocità sul piano di simmetria. Valore massimo pari a un ordine di grandezza inferiore al valore massimo in assoluto all’interno della camera di miscelamento.

Di seguito viene riportata l’immagine della mappa di velocità sulla sezione trasversale del quadrifoglio, alla distanza dall’ingresso del farmaco e della parenterale pari a 3 millimetri (figura 4.20). La scala dei valori è stata scelta con il massimo della velocità pari a $1.91 \cdot 10^{-3}$ m/s, pari al massimo valore presente sulla superficie oggetto dello studio. Il “lobo” del quadrifoglio in basso a sinistra corrisponde a quello dell’ingresso della parenterale; quello in basso a destra a quello dell’ingresso del farmaco. Come si può osservare dall’immagine, il picco massimo della velocità non è situato al centro della sezione, ma spostato verso l’ingresso della parenterale. Questo fenomeno è dovuto alla maggiore velocità della parenterale rispetto al farmaco. Come già osservato per le precedenti analisi fluidodinamiche, il volume di farmaco messo in movimento dalla parenterale e dal farmaco

non interessa tutto il quadrifoglio, ma solo le zone più prossime all'ingresso della parenterale e del farmaco.

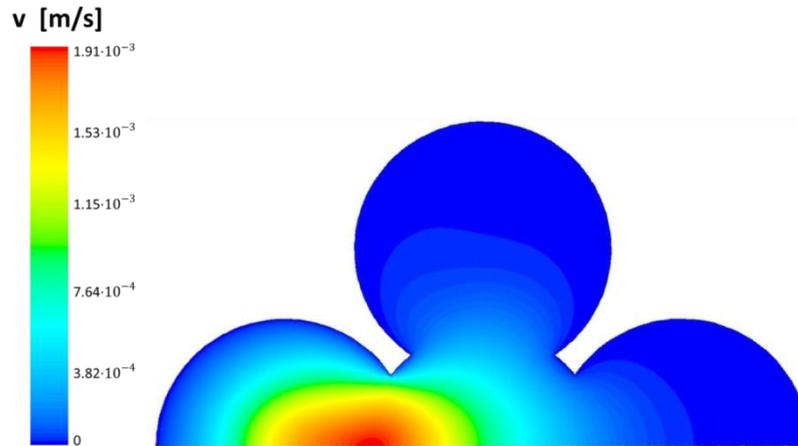


Figura 4.20 – Mapa di velocità sulla superficie intermedia del quadrifoglio (x = 3 mm).

Per valutare la modalità con cui il farmaco e la parenterale si distribuiscono all'interno della camera di miscelamento è stata riportata la figura 4.21, nella quale è possibile distinguere il farmaco (in arancione) e la parenterale (in rosso). Come si può osservare, la parenterale attraversa il quadrifoglio mettendo in movimento solo la parte di fluido del "lobo" corrispondente al suo ingresso. A causa della differenza di velocità tra i due ingressi, all'arrivo nel tubo di uscita la parenterale occupa una porzione preponderante del volume del tubo, lasciando il farmaco confinato in una piccola porzione di volume adeso alla parete. Questo fa sì che le velocità dei due fluidi siano molto diverse anche nel tubo di uscita poiché il profilo all'interno del tubo è parabolico.

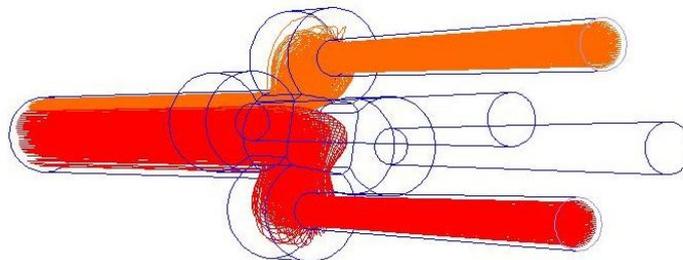


Figura 4.21 – Volume della camera di miscelamento occupato dalla parenterale (on rosso) e dal farmaco (arancione).

4.4.5.2.2 Dinamica del trasporto di farmaco nella camera di miscelamento

Al termine della simulazione del trasporto sono stati valutati:

- la diffusione nel tempo su una sezione trasversale del quadrifoglio;
- la dinamica della diffusione nel tempo sul piano di simmetria;
- la diffusione nel tempo sulla superficie di ingresso e sull'outlet del tubo di uscita della camera di miscelamento;
- il tempo necessario affinché la concentrazione di farmaco all'uscita della camera di miscelamento non cambi più nel tempo.

Nella figura 4.22 che segue viene riportata la mappa della frazione in massa di farmaco di una sezione trasversale posizionata a metà del quadrifoglio ($x = 3$ mm), per alcuni istanti temporali: 7, 22, 37, 52, 67 minuti. Dalle figure sotto riportate si osserva come il farmaco occupi solo il “lobo” del quadrifoglio corrispondente all'ingresso del farmaco, come illustrato nel paragrafo precedente. Dal confronto tra le figure A, B, C inoltre si osserva come la concentrazione del farmaco all'interno del lobo preso in analisi aumenti progressivamente in modo direttamente proporzionale al tempo, grazie al gradiente di concentrazione in direzione radiale. Dal tempo $t = 37$ minuti (figura C) la concentrazione del farmaco all'interno del lobo continua ad aumentare ma in modo meno marcato rispetto agli istanti temporali precedenti, a causa del diminuito gradiente di concentrazione radiale. La diffusione termina quando il gradiente è nullo e la concentrazione all'interno del lobo è ovunque pari a 1.

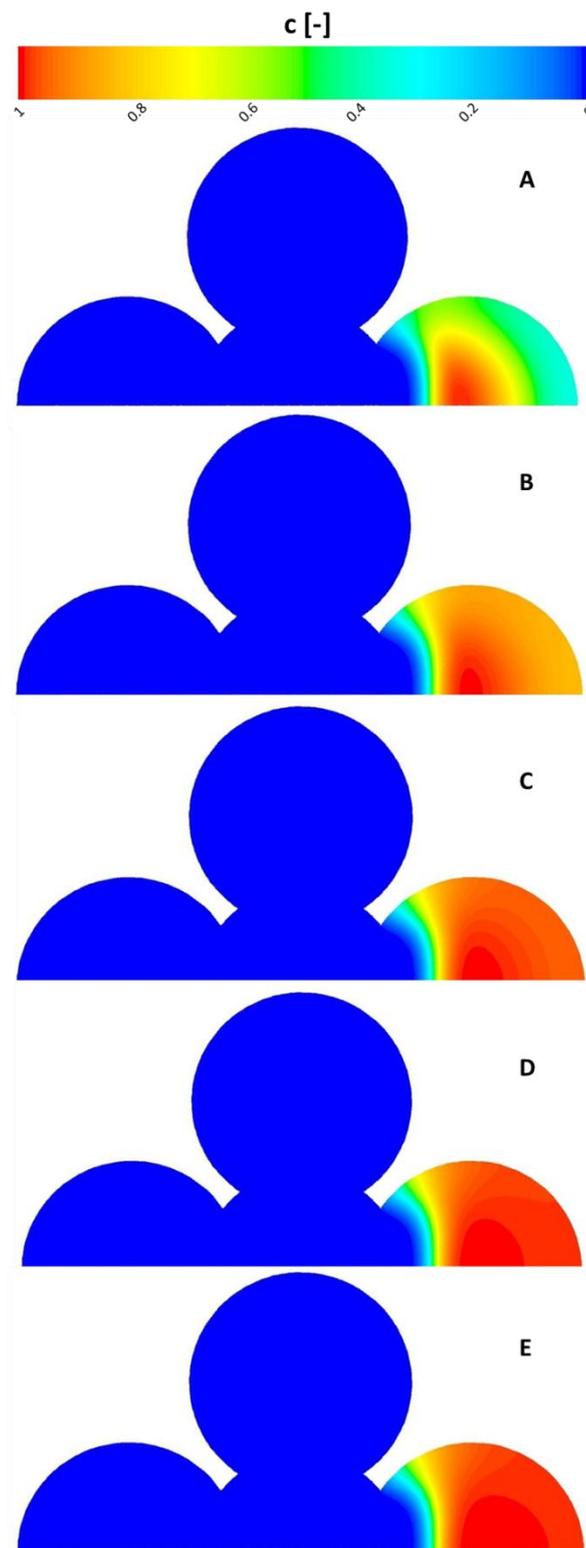


Figura 4.22 – Mappa della frazione in massa di farmaco su una superficie intermedia del quadrifoglio ($x = 3$ mm): (A) $t = 7$ minuti; (B) $t = 22$ minuti; (C) $t = 37$ minuti; (D) $t = 52$ minuti; (E) $t = 67$ minuti.

Nella serie di immagini della figura 4.23 vengono illustrate le mappe di concentrazione del farmaco sul piano di simmetria della camera di miscelamento per alcuni istanti temporali analizzati in precedenza: 0 min, 7 min, 22 min, 37 min e infine 52 minuti.

Come si può osservare nella prima immagine (A), il farmaco entra nella camera di miscelamento con una concentrazione prossima a zero, e la forma del profilo dipende dal moto convettivo del flusso e dalla diffusione radiale e longitudinale, come illustrato nel precedente capitolo. Nella seconda immagine (B), a 7 minuti, la concentrazione del farmaco esibisce già un profilo piatto a valore 1; a 22 minuti (C), il farmaco ha già raggiunto il quadrifoglio ma occupa solo la parte del “lobo” in corrispondenza dell’ingresso del farmaco; è possibile osservare l’apporto della diffusione in direzione radiale che contribuisce al riempimento progressivo del “lobo”. Dalla figura 4.23 è inoltre possibile osservare come il farmaco, dopo 22 minuti, abbia già raggiunto l’uscita del connettore, rimanendo adeso alla parete del tubo di uscita, più vicina al “lobo” riempito di farmaco. Nella figura relativa al tempo $t = 37$ minuti (D), il farmaco sta ancora entrando dal tubo di ingresso con concentrazione costante e pari a 1; la concentrazione all’interno del “lobo” aumenta fino a raggiungere un valore massimo di concentrazione pari a circa 0.8, grazie al gradiente di diffusione in direzione radiale; tuttavia il farmaco non riempie il rimanente volume del quadrifoglio. Come descritto precedentemente, quest’ultimo è occupato dalla parenterale che, a causa della maggiore velocità rispetto a quella del farmaco, costringe il farmaco ad occupare solo una zona ristretta del quadrifoglio e del tubo di uscita. Dal tempo $t = 37$ minuti in poi (D - E) l’andamento della concentrazione nel tempo del farmaco all’interno della camera di miscelamento non subisce grosse variazioni, a meno di una continua e progressiva diffusione del farmaco in direzione radiale all’interno del “lobo” corrispondente all’ingresso del farmaco. Il fenomeno diffusivo all’interno di quest’area tuttavia diminuisce in maniera direttamente proporzionale al tempo: con l’avanzare del tempo il gradiente di concentrazione all’interno del “lobo” decresce fino al raggiungimento della concentrazione pari a 1.

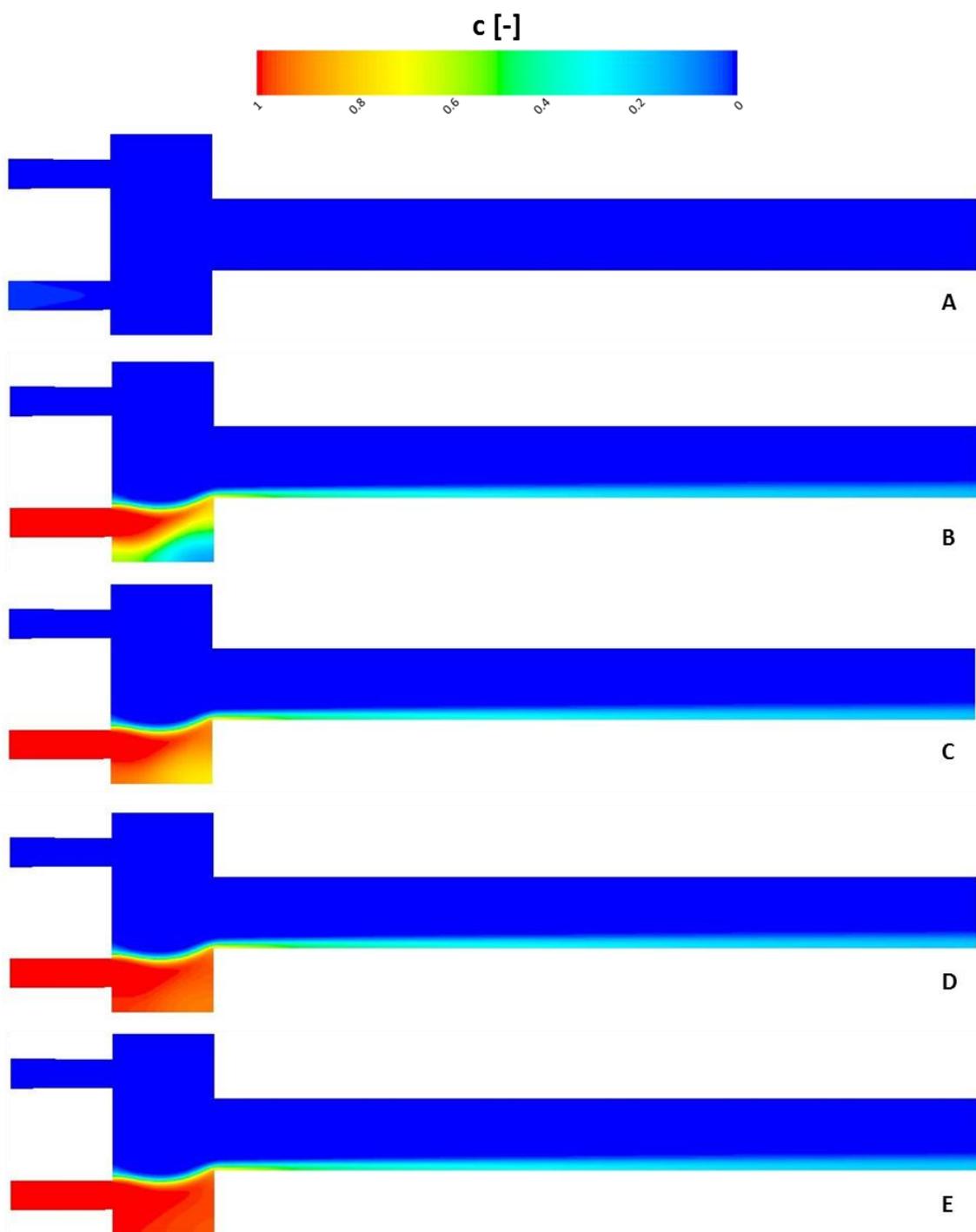


Figura 4.23 – Mappa della frazione in massa di farmaco sulla sezione di simmetria della camera di miscelamento per diversi istanti temporali: (A) $t = 0$ minuti; (B) $t = 7$ minuti; (C) $t = 22$ minuti; (D) $t = 37$ minuti; (E) $t = 52$ minuti.

In figura 4.24 viene rappresentata la mappa di concentrazione del farmaco sull'ingresso del tubo di uscita del connettore (sinistra) e sulla superficie di uscita (destra), per diversi istanti temporali: 7, 22, 37 minuti.

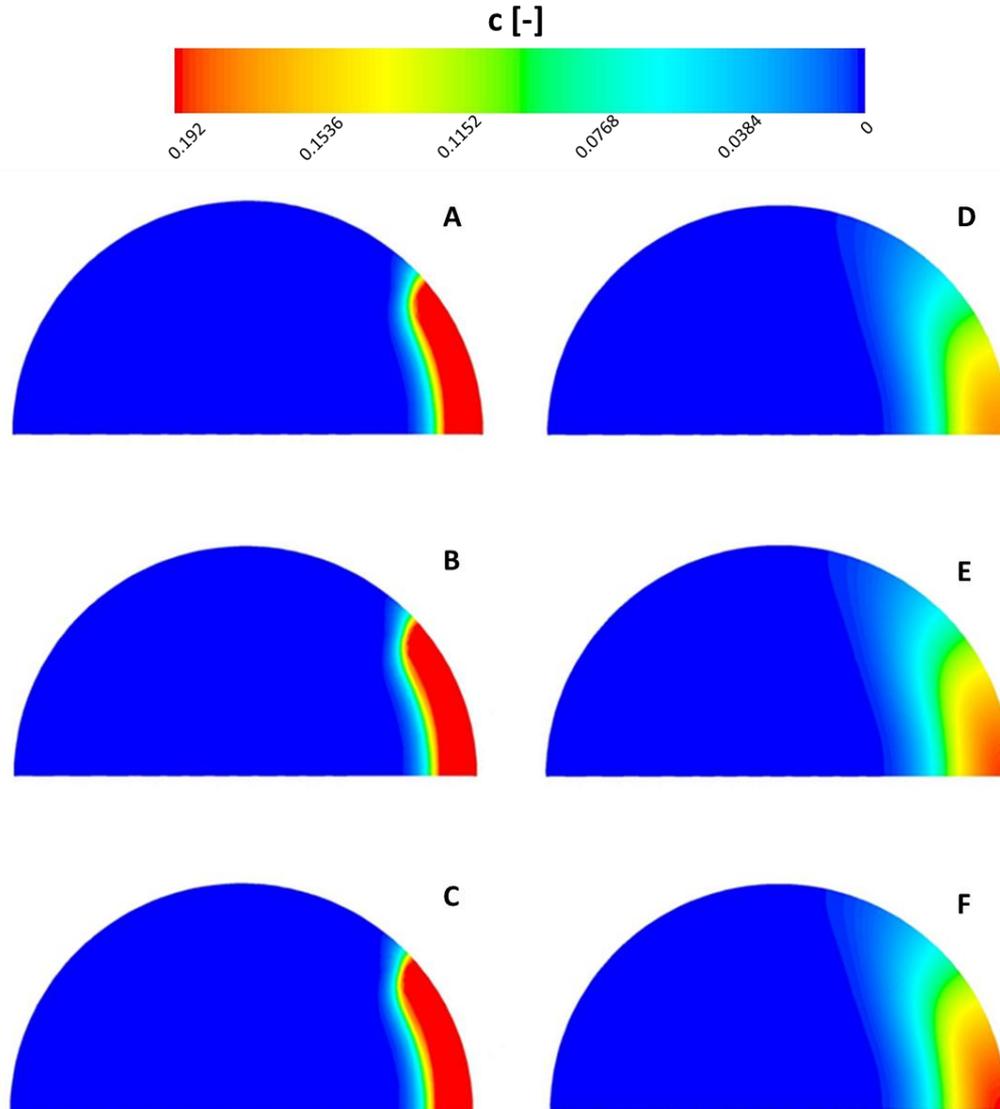


Figura 4.24 – Mappa della frazione in massa di farmaco sulla sezione di ingresso del tubo di uscita della camera di miscelamento (A, B, C) e sulla sezione di uscita del tubo (D, E, F), per diversi istanti temporali: (A; D) t = 5 minuti; (B; E) t = 22 minuti; (C; F) t = 37 minuti.

Osservando le immagini di sinistra, dall'alto verso il basso (A, B, C), si può notare come la concentrazione di farmaco rimanga pressochè invariata a meno di una modesta diffusione trasversale; le immagini di destra (D, E, F) invece esibiscono una diffusione trasversale maggiore dovuta a due fattori: il primo è che all'aumentare del tempo arriva una

concentrazione di farmaco all'uscita del tubo sempre maggiore: se si confrontano le immagini D, E, F si osserva come il valore massimo della concentrazione aumenti da 0.15 circa al tempo $t = 7$ minuti, a 0.192 al tempo $t = 37$ minuti.

Il secondo fattore che concorre a far sì che la concentrazione coinvolga una sezione maggiore in uscita rispetto che all'imbocco del tubo è la diffusione trasversale che progredisce mano a mano che il farmaco si sposta dall'ingresso verso l'uscita del tubo.

A tal proposito vengono illustrate in figura 4.25 diverse sezioni del tubo di uscita per un istante temporale fissato ($t = 46$ minuti): come si può osservare, la diffusione trasversale aumenta in progressivamente dalla sezione di imbocco del tubo all'uscita. Per analizzare quantitativamente il contributo della diffusione trasversale tra la superficie di imbocco del tubo e la superficie di uscita, vengono riportati in figura 4.26 i profili di concentrazione del farmaco in funzione della coordinata radiale sull'asse di simmetria, per il tempo $t = 37$ minuti. Dal grafico si può osservare come la forma del profilo di concentrazione cambi a seconda della sezione considerata: sulla sezione all'ingresso del tubo (curva azzurra) la concentrazione raggiunge un valore massimo pari a 0.8 in corrispondenza della parete laterale del tubo, ovvero ad un raggio $r = -1$ mm (l'asse del tubo è posizionato a $r = 0$ mm). Il farmaco inoltre è concentrato in una zona ridotta della sezione (per r compreso tra -1 mm e -0.8 mm), mentre il valore della concentrazione è nullo per la rimanente parte della sezione, come precedentemente osservato in figura 4.21.

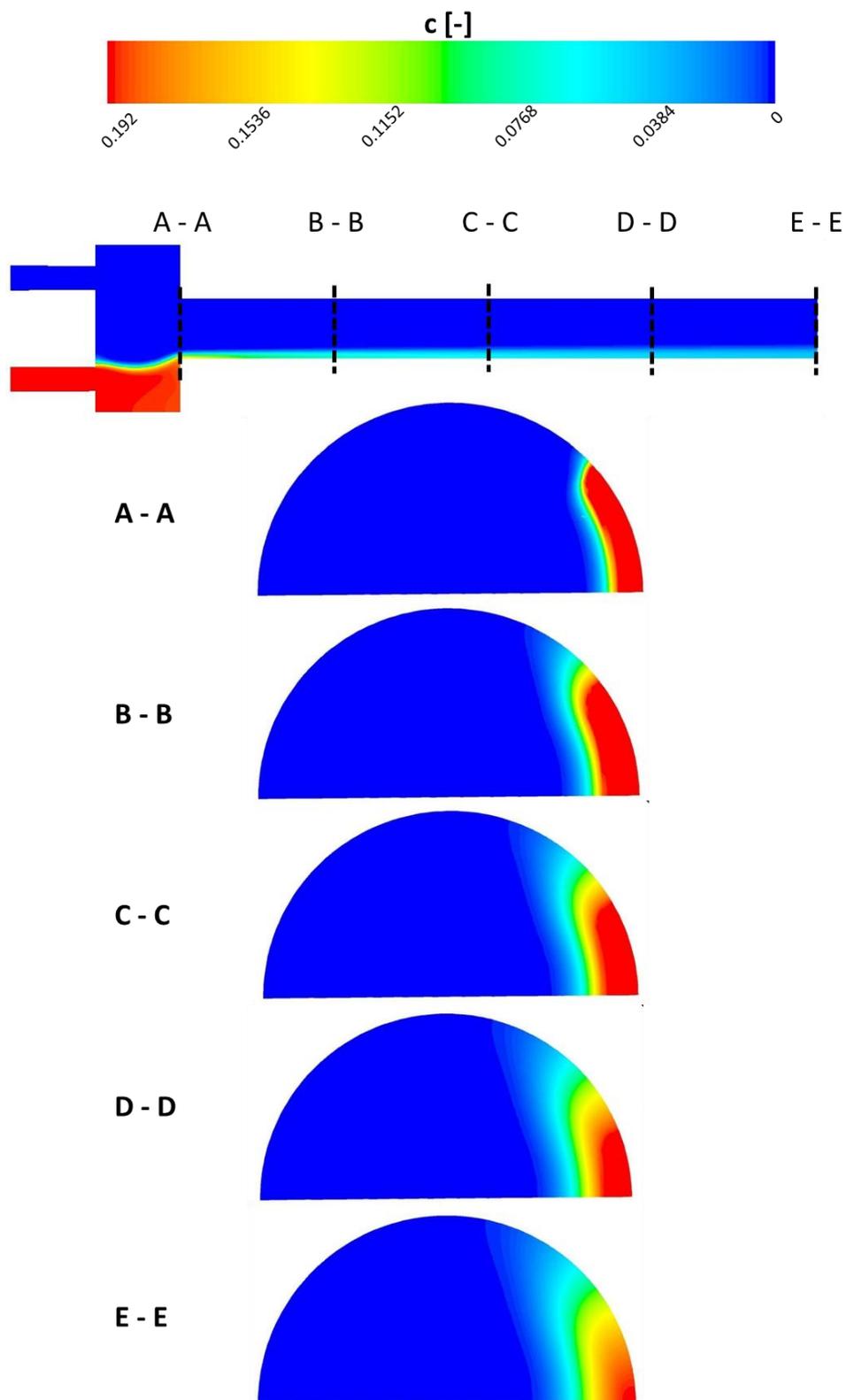


Figura 4.25 – Mappa della concentrazione di farmaco su diverse sezioni del tubo di uscita del connettore, per $t = 37$ minuti. (A-A) $x = 4$ mm; (B-B) $x = 7.75$ mm; (C-C) $x = 11.5$ mm; (D-D) $x = 15.25$ mm; (E-E) $x = 19$ mm.

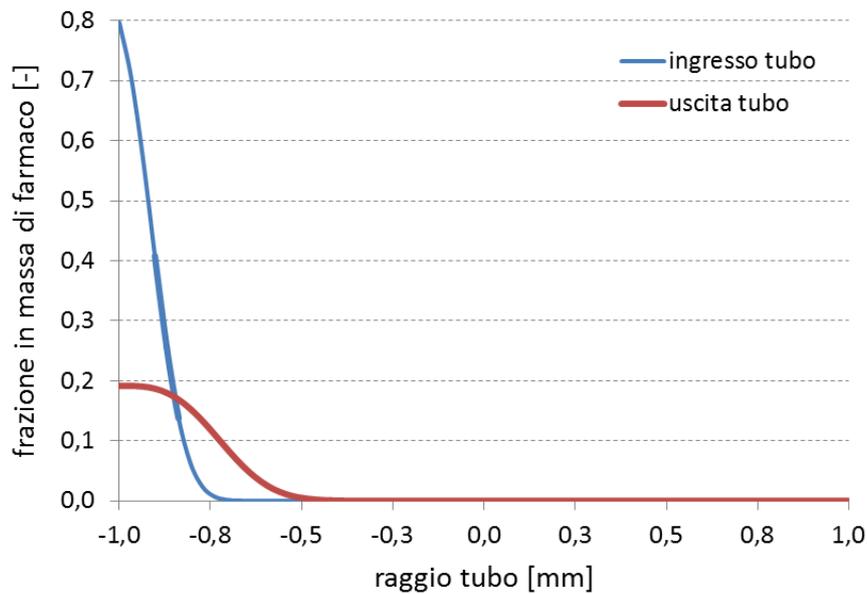


Figura 4.26 – Profili di concentrazione sull’asse di simmetria della superficie di ingresso del tubo (curva azzurra) e sulla superficie di uscita (curva rossa), al tempo $t = 69$ minuti.

Lo “schiacciamento” del farmaco alla parete del tubo va confrontato con il profilo di velocità del flusso. Poiché il profilo di velocità all’interno del tubo ha un andamento parabolico, la velocità del fluido diminuisce progressivamente dal centro del tubo fino ad annullarsi completamente alla parete. Il farmaco è dunque concentrato in un volume in cui il fluido ha bassa velocità, come si può osservare dal confronto tra il profilo di velocità (curva azzurra) e quello di concentrazione (curva rossa) in figura 4.27. I filetti di fluido al centro del tubo che hanno velocità maggiore, trasportano la parenterale mentre quelli vicini alla parete, più lenti, trasportano il farmaco. Questo significa che, nonostante la parenterale e il farmaco attraversino lo stesso dispositivo per giungere al paziente, la parenterale raggiungerà l’uscita del connettore in un tempo inferiore rispetto al farmaco.

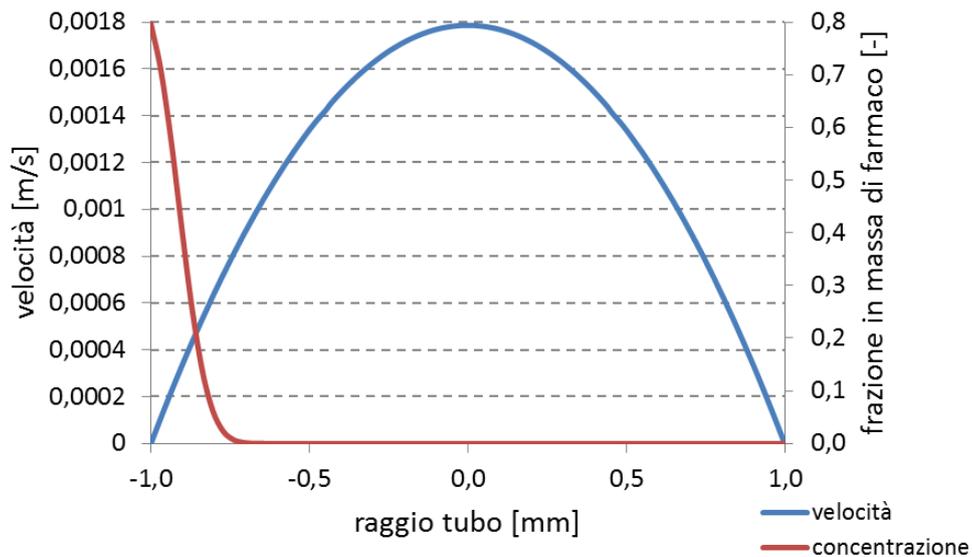


Figura 4.27 – Profilo di concentrazione (curva rossa) sulla sezione di ingresso del tubo di uscita e profilo di velocità all'interno del tubo (curva azzurra).

Per quantificare il concetto appena descritto, sempre in riferimento alla figura 4.27, si assumano le seguenti semplificazioni: si trascuri la diffusione trasversale lungo il tubo di uscita del connettore; si assuma inoltre che il farmaco occupi la sezione trasversale del tubo dalla coordinata radiale $r = -1$ mm alla coordinata $r = -0.8$ mm. Se si calcola la velocità media in questa zona della sezione, si ottiene un valore pari a $3.17 \cdot 10^{-4}$ m/s, mentre l'area della porzione di sezione considerata è pari a $8.18 \cdot 10^{-8}$ m². La portata in volume sull'intera sezione trasversale calcolata con questi valori è pari a:

$$Q = 2vA = 2 \cdot 3.17 \cdot 10^{-4} \cdot 8.18 \cdot 10^{-8} \cong 0.2 \text{ ml/h} \quad (4.4)$$

Se si ricorda infine che la portata totale entrante nel tubo di uscita del connettore è data dalla somma della portata della parenterale e del farmaco, ed è pari a 10.1 ml/h, si deduce che, poichè il farmaco rimane concentrato in una piccola zona del tubo, e poichè la velocità in quella zona è bassa, è come se il farmaco attraversasse il tubo con una portata pari a 0.2 ml/h. Se invece il farmaco si miscelasse completamente all'ingresso del tubo con la parenterale, la sua portata sarebbe pari a 10.1 ml/h. Questo semplice calcolo, seppur approssimato e seppur non tenga in considerazione la diffusione trasversale lungo il tubo, dimostra come il farmaco abbia una portata cinquanta volte circa inferiore alla portata effettiva nel tubo di uscita.

Questa osservazione deve essere tenuta in considerazione nella progettazione di un nuovo dispositivo, il quale permetta e faciliti il completo miscelamento della parenterale con il

farmaco, in modo che il quest'ultimo raggiunga anche le zone del dispositivo in cui la velocità è massima e in ultima analisi raggiunga nel minor tempo possibile il paziente.

Infine, è stato valutato il tempo necessario affinché la concentrazione del farmaco in uscita dal connettore raggiunga la condizione stazionaria.

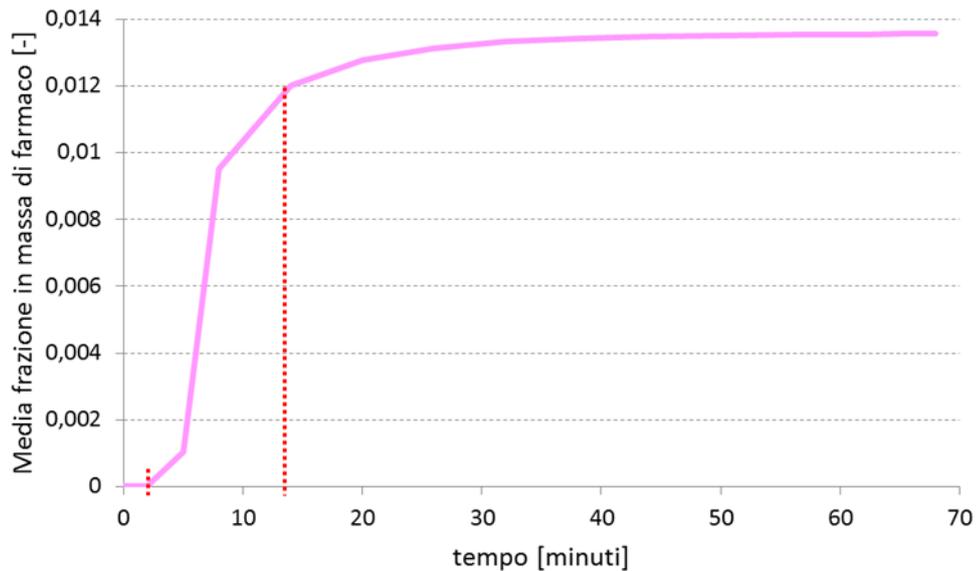


Figura 4.28 – Andamento della concentrazione media di farmaco all'uscita del connettore, in funzione del tempo.

In figura 4.28 viene mostrata la media della concentrazione in uscita dal connettore in funzione del tempo. Come si può osservare dal grafico, la curva può essere divisa in tre zone: nella prima, per il tempo compreso tra 0 e 2 minuti, la concentrazione di farmaco all'uscita è nulla, nonostante all'ingresso della camera di miscelamento stia entrando farmaco. Questa zona della curva rappresenta il ZDDT. Nella seconda zona, per il tempo da 3 a 14 minuti si osserva un aumento dell'86% circa della concentrazione in uscita dal connettore, che passa da un valore pari a zero a 0.012; la terza zona, compresa tra 15 e 34 minuti circa, è relativa al tempo in cui la concentrazione in uscita dal tubo si stabilizza, raggiungendo la condizione stazionaria. Al fine di verificare a che istante la concentrazione abbia effettivamente raggiunto la condizione stazionaria, è stato calcolato il tempo t^* per il quale il seguente bilancio diventa un'identità:

$$c_D Q_D = \int_{outlet} c(r, t) v(r, t) dA \quad (4.5)$$

dove

C_D è la concentrazione di farmaco in ingresso al tempo considerato,

Q_D è la portata di farmaco in ingresso,

$c(r)$ è la concentrazione, funzione della coordinata radiale, all'uscita del tubo, al tempo considerato,

$v(r)$ è la velocità, funzione della coordinata radiale, all'uscita del tubo, al tempo considerato.

Dall'equazione sopra riportata, il tempo necessario al raggiungimento della condizione stazionaria all'uscita dal connettore è stato valutato essere pari a $t^* = 34$ minuti.

4.4.5.3 Conclusioni

Dalle analisi delle simulazioni precedentemente descritte, è possibile trarre alcune considerazioni importanti. La prima riguarda l'analisi fluidodinamica: come si è visto dalle simulazioni, il volume di liquido in movimento, all'interno del quadrifoglio della camera di miscelamento, aumenta proporzionalmente alla portata della parenterale. Un elevato volume di liquido in movimento permette un maggior miscelamento del farmaco con la parenterale. Tuttavia anche la portata del farmaco dovrebbe essere almeno un ordine di grandezza superiore a quella utilizzata nelle simulazione del trasporto, compatibilmente con le necessità del paziente, in quanto si è osservato che, con la portata di parenterale pari a 10 ml/h e quella del farmaco a 0.1 ml/h, quest'ultimo viene "schiacciato" sulla parete del connettore, impedendo il miscelamento con la parenterale stessa. La seconda considerazione riguarda il confronto tra i risultati ottenuti con le simulazioni del trasporto e i modelli teorici descritti nel paragrafo (mettere numero paragrafo): come si è detto precedentemente, il "Plug-Flow Model" ipotizza un miscelamento istantaneo e completo dei due liquidi nel loro punto di incontro. Come già ampiamente discusso, il farmaco diffonde solo parzialmente nella parenterale e il trasporto può essere assimilato a due fluidi che viaggiano in parallelo, all'interno dello stesso sistema, con due velocità diverse. Il "Plug-Flow Model" inoltre ipotizza un tempo di raggiungimento della condizione stazionaria in uscita, da parte del farmaco pari a:

$$\tau = \frac{V}{Q_p + Q_D} = \frac{8 \cdot 10^{-2}}{10.1} \cong 30 \text{ secondi} \quad (4.6)$$

dove

V è il volume di priming della camera di miscelamento espresso in ml,

Q_P è la portata della parenterale, pari a 10 ml/h,

Q_D è la portata del farmaco, pari a 0.1 ml/h.

Il tempo necessario affinché la condizione di stazionarietà sia raggiunta è stato stimato tramite le simulazioni pari a 34 minuti. Il “Plug-Flow Model” dunque sottostima notevolmente il tempo di raggiungimento della condizione stazionaria, in quanto quello calcolato è 68 volte inferiore.

Questa differenza può essere certamente esplicitata considerando ancora l’equazione: come si è detto, il volume della camera di miscelamento effettivamente occupato dal farmaco è minore del volume totale della camera di miscelamento; tuttavia la portata del farmaco nella situazione reale è certamente inferiore rispetto alla portata somma al denominatore nell’equazione, soprattutto nelle zone del connettore in cui non avviene miscelamento con la parenterale. Il basso valore della portata fa sì che il tempo di attraversamento della camera di miscelamento risulti nella realtà maggiore di quello calcolato analiticamente. Un altro motivo per cui il “Plug-Flow Model” sottostima in maniera marcata il tempo di raggiungimento della condizione stazionaria è che esso non tiene conto del tempo di transitorio necessario per riempire il volume del connettore, in cui in uscita arriva una concentrazione di farmaco che non è ancora la concentrazione ottenuta in condizioni stazionarie.

Si confronti ora il risultato ottenuto con il teorico “Well-Mixed Model”: questo modello descrive l’arrivo del farmaco miscelato completamente con la parenterale istantaneamente dopo l’accensione delle pompe. Anche in questo caso, il modello non descrive correttamente il sistema simulato, in quanto si è osservato un tempo di ZDDT non nullo e pari a 8 minuti. Il “Well-Mixed Model” inoltre prevede un miscelamento del farmaco e della parenterale in tutto il volume del sistema e non descrive dunque correttamente il trasporto del farmaco all’interno della camera di miscelamento.

Concludendo l’analisi fin qui effettuata, si può affermare che il tempo necessario all’attraversamento dell’intero connettore (I dominio studiato nel precedente capitolo e II dominio) da parte del farmaco è dato da quattro contributi:

$$t_{tot} = t_1 + t_3 + t_4 \cong 17 + 2 + 32 = 51 \text{ min} \quad (4.7)$$

dove

t_1 è lo ZDDT relativo al tubo di ingresso,

t_3 è lo ZDDT relativo alla camera di miscelamento,

t_4 è il tempo di raggiungimento della condizione stazionaria all'uscita del connettore.

Affinché il farmaco arrivi al paziente con una condizione stazionaria trascorre dunque più di un'ora. I clinici dei reparti di terapia intensiva neonatale spesso utilizzano come tempo di riferimento il tempo calcolato per mezzo del "Plug-Flow Model". Utilizzando l'equazione precedentemente descritta, il tempo di attraversamento sarebbe idealmente pari a:

$$\tau = \frac{V_{tubo-in}}{Q_D} + \frac{V_{camera}}{Q_P + Q_D} = \left(\frac{0.033}{0.1} + \frac{0.08}{10.1} \right) min \cong 20 min \quad (4.8)$$

Appare chiaro dunque che un eventuale ritardo, osservato dai clinici negli effetti sentiti dal neonato dopo la somministrazione di un farmaco può essere causato dal tempo effettivo necessario all'attraversamento del connettore da parte del farmaco stesso.

4.5 Il catetere

Dopo aver effettuato analisi computazionali sul connettore, si sono realizzate simulazioni computazionali anche sul catetere che, collegato al tubo di uscita del connettore, infonde i farmaci e la parenterale al neonato. Le analisi sono state effettuate al fine di avere una stima accurata del tempo necessario al raggiungimento del neonato da parte del farmaco.

Il catetere oggetto di questo studio è il Catetere per Arteria/Vena ombelicale (REF 8888-160325, Kendall Argyle™). A causa della sua elevata lunghezza ($l = 300$ mm), per avere una mesh sufficientemente accurata sulla superficie, il numero di elementi che costituiscono la griglia di calcolo dovrebbe essere superiore ai 10^7 elementi. Dato l'elevato onere computazionale, il catetere è stato suddiviso in due diversi domini al fine di ridurre il tempo necessario per le simulazioni. In figura 4.29 è mostrato il catetere oggetto dello studio. In particolare è evidenziato con il cerchio rosso il primo dominio su cui sono state effettuate le analisi computazionali.

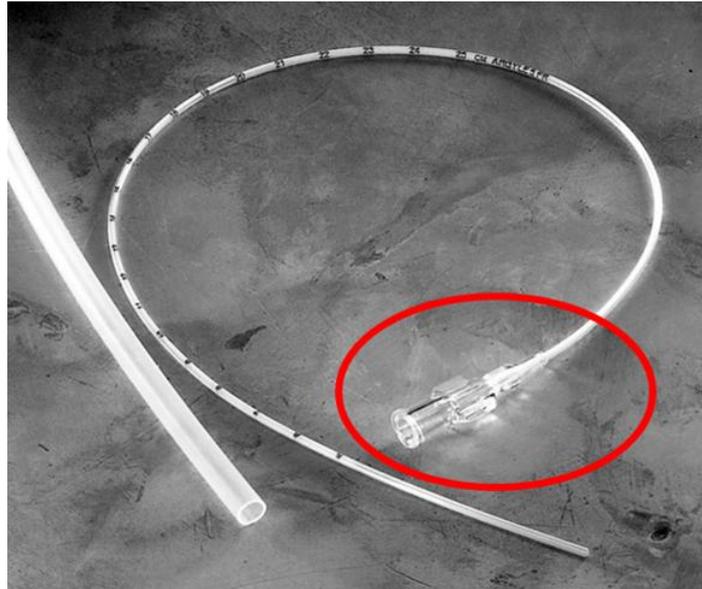


Figura 4.29 – Catetere utilizzato per lo studio del trasporto del farmaco al neonato. Catetere per Arteria/Vena ombelicale (REF 8888-160325), Kendall Argyle™. Il cerchio rosso evidenzia la prima parte oggetto dello studio computazionale.

Il catetere è costituito da un attacco Luer femmina per interfacciarsi con l'uscita del connettore e da un capillare di piccolo diametro, in materiale polimerico, molto flessibile che viene inserito solitamente nella vena ombelicale del paziente.

La scelta di simulare solo la prima parte del catetere è dettata dal fatto che la rimanente parte ha un volume 4 volte inferiore rispetto a quella simulata, la dimensione radiale del capillare è ridotta e conseguentemente la velocità del fluido è elevata: pertanto è stato ritenuto superfluo e dispendioso a causa dell'onere computazionale simulare il catetere nel suo complesso. Nei paragrafi successivi sarà comunque calcolato analiticamente il tempo impiegato dal farmaco a percorrere il rimanente tratto di catetere, considerando trascurabile la diffusione trasversale.

4.6 Geometria del catetere

Come per il connettore, anche il catetere è stato quotato mediante misure col calibro. Per la misura del diametro interno, invece, sono stati inseriti in successione aghi di diametro via via crescenti fino a identificare l'ago con dimensione massima inseribile con gioco. La figura 4.30 propone il disegno quotato della prima parte studiata del catetere. Come si può osservare, il catetere è costituito da quattro parti: la prima è un cilindro avente il diametro

della stessa dimensione del tubo di uscita del connettore. Il cilindro termina con due tronchi di cono di diametro via via decrescente, ai quali è collegato il capillare che viene inserito nel paziente, un cilindro avente diametro interno pari a 0.324 mm. Il modello tridimensionale realizzato in Rhinoceros è riportato in figura 4.31. Come si può osservare, il modello utilizzato nelle simulazioni computazionali considera, come per il connettore, soltanto metà dominio, grazie alla simmetria della geometria.

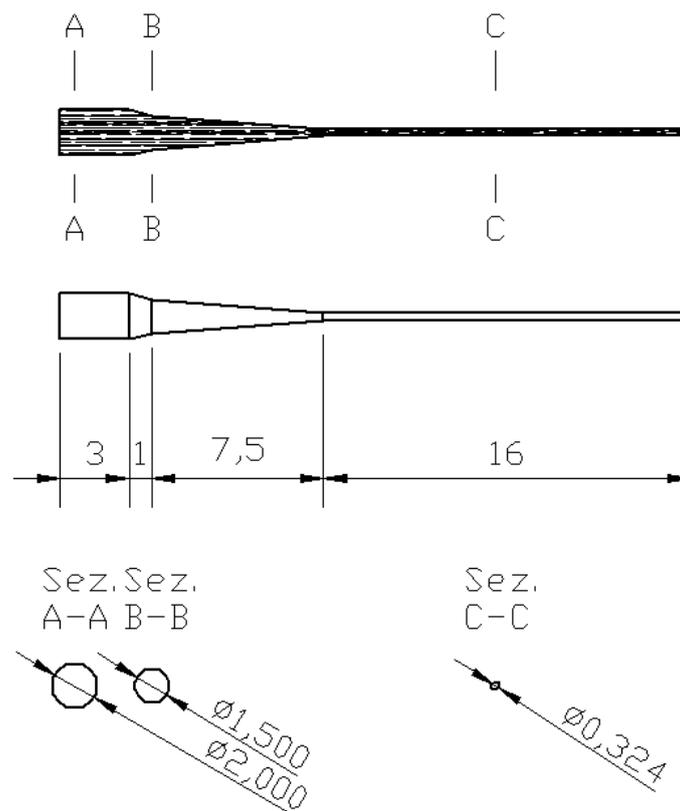


Figura 4.30 – Disegno tecnico quotato della parte di ingresso oggetto dello studio computazionale.



Figura 4.31 – Disegno del dominio del catetere utilizzato per le simulazioni computazionali.

4.7 Modello computazionale

I modelli utilizzati per il calcolo della soluzione numerica sono il modello “Viscous-Laminar” e il “Species-Species Transport” rispettivamente per la risoluzione dell’equazione di Navier-Stokes e la conservazione della massa, e per l’equazione del trasporto. I parametri dei modelli usati e le proprietà fisiche dei liquidi sono gli stessi di quelli riportati nel capitolo 3.

4.7.1 Creazione della griglia di calcolo

Per garantire continuità tra la griglia di calcolo ottenuta per le simulazioni computazionali della camera di miscelamento e del catetere, si è imposta la stessa griglia della superficie di uscita del connettore (figura 4.7 - B) per la superficie di ingresso del catetere. Anche la griglia di calcolo del catetere dunque è costituita da elementi esaedrici ed è stata realizzata attraverso l’utilizzo della strategia di “blocking” e della tecnica dell’O-grid, precedentemente descritte (paragrafo 4.4.1). In particolare, il catetere è stato suddiviso in quattro domini, come mostrato in figura 4.32. Il primo blocco è stato realizzato all’interno della parte A ed è stato successivamente suddiviso in cinque sottoblocchi ed estruso in sequenza nelle parti B, C e D, adattando i nuovi blocchi alla dimensione del dominio corrispondente. In figura 4.33 viene mostrato il “blocking” finale.

Poichè la griglia di calcolo adottata per la sezione di ingresso del catetere è identica a quella della sezione di uscita del connettore, l’analisi di sensitività non è stata ripetuta per quest’ultimo. Il numero degli elementi che costituiscono la griglia di calcolo del catetere è pari a $7.5 \cdot 10^6$.

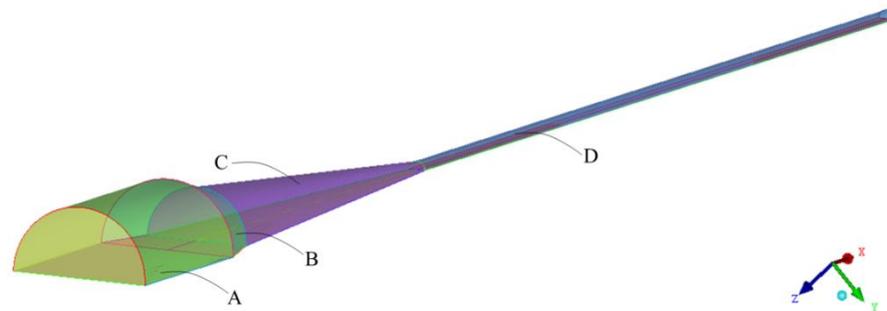


Figura 4.32 - Suddivisione ideale del catetere per l’utilizzo del “blocking” in Icem.

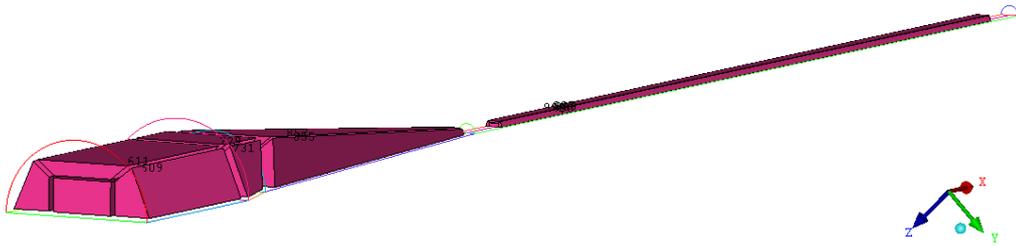


Figura 4.33 – Blocking del catetere per la creazione della griglia di calcolo.

4.7.2 Modello computazionale del trasporto nel catetere

Per garantire la continuità tra il connettore e il catetere, è stato necessario imporre le condizioni fluidodinamiche e diffusive, ottenute in uscita per la simulazione del connettore, alla superficie di ingresso del catetere. In particolare, per la simulazione fluidodinamica si è imposto sulla superficie di ingresso un profilo di velocità parabolico. Per quanto riguarda la simulazione del trasporto invece, si è imposto sulla superficie di ingresso del catetere il profilo di concentrazione ottenuto sulla superficie di uscita del connettore, in condizioni stazionarie. Dato che il profilo di concentrazione del farmaco all'uscita del connettore non è assialsimmetrico a causa della diffusione trasversale del farmaco, non è stato infatti possibile definire una funzione in grado di associare ad ogni cella della griglia di calcolo della superficie di ingresso del catetere la corrispondente concentrazione di farmaco in funzione del tempo. Utilizzando la condizione al contorno stazionaria per la concentrazione di farmaco in ingresso al catetere, quindi, si è trascurato il transitorio di riempimento del catetere stesso. Come si osserva in figura 4.34 è stato dunque trascurato il volume di farmaco che raggiunge l'uscita del connettore tra il tempo $t_1 = 2$ minuti e il tempo $t_2 = 14$ minuti.

La condizione imposta, pur non replicando i risultati della simulazione del tratto precedente, consente tuttavia di dare una stima del tempo necessario affinché il farmaco transiti all'interno del tratto di catetere analizzato. Si sottolinea che la condizione utilizzata risulta essere peggiorativa.

Analogamente alle simulazioni effettuate sul connettore, l'approccio seguito per le simulazioni sul catetere ha previsto la risoluzione disaccoppiata della fluidodinamica e del trasporto. L'analisi fluidodinamica è stata realizzata in regime stazionario. L'analisi del

trasporto invece è stata realizzata in transitorio, al fine di valutare il tempo affinché il farmaco raggiunga l'uscita del catetere.

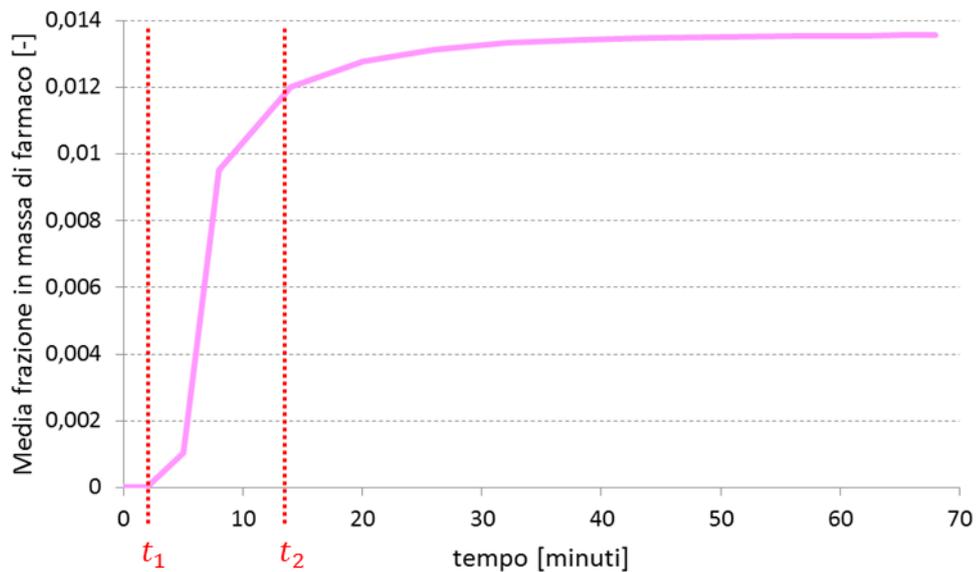


Figura 4.34 – Andamento della concentrazione media in funzione del tempo sull'uscita del connettore. ($t_1 - t_2$): tempo di transitorio trascurato nella simulazione computazionale sul catetere.

4.7.2.1 Condizioni al contorno

4.7.2.1.1 Simulazione fluidodinamica

Sono state imposte le seguenti condizioni al contorno:

- inlet: è stato imposto un profilo di velocità paraboloidale, con velocità massima pari a 0.0018 m/s. La velocità qui riportata simula una portata di 10.1 ml/h, data dalla somma delle portate di parenterale e farmaco;
- outlet: all'uscita del dominio studiato del catetere è stato imposto un valore di pressione nulla;
- pareti: sono state considerate come rigide e definite in Fluent come wall, applicando la condizione di no-slip;
- simmetria: il piano di simmetria è stato definito in Fluent come symmetry.

4.7.2.1.2 Simulazione del trasporto

Come descritto precedentemente, è stato imposto sulla superficie di ingresso del catetere il profilo di concentrazione del farmaco ottenuto sulla superficie di uscita del connettore, al

raggiungimento della condizione stazionaria durante la simulazione del trasporto sulla camera di miscelamento. In uscita è stato imposto un valore di concentrazione nullo.

Le condizioni al contorno sono riassunte in figura 4.35.

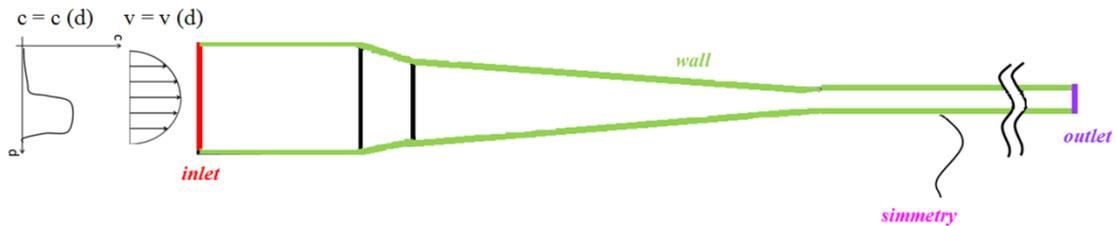


Figura 4.35 – Condizione al contorno per il catetere.

4.7.2.2 Risultati

4.7.2.2.1 Fluidodinamica nel catetere

In figura 4.37 è riportato il campo di velocità sul piano di simmetria del catetere. Dalla figura 4.37 si può osservare un aumento della velocità in corrispondenza della riduzione della sezione trasversale del catetere. In figura 4.36 è mostrato un dettaglio da cui si apprezza come la velocità aumenti quasi di un ordine di grandezza. Il campo di velocità all'interno del capillare presenta infatti un valore massimo di velocità pari a 0.121 m/s sull'asse del catetere.

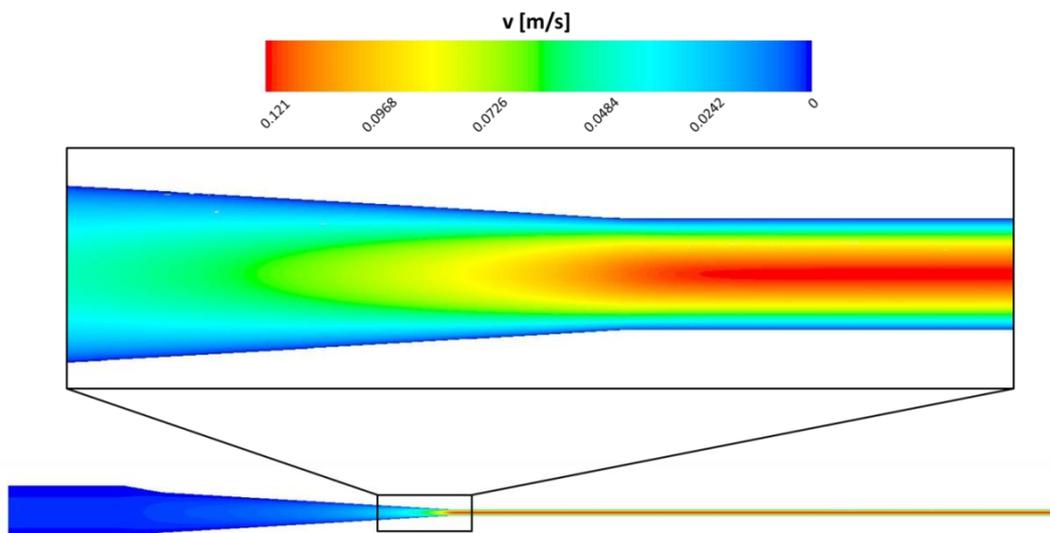


Figura 4.36 – Mappa di velocità sul piano di simmetria. Nel riquadro: dettaglio della riduzione di sezione del catetere all'imbocco con il capillare.

4.7.2.2.2 Dinamica del trasporto di farmaco nel catetere

Al termine della simulazione del trasporto sono stati valutati:

- la diffusione nel tempo sulle superfici trasversali corrispondenti a:
 - 1) $x = 2$ mm;
 - 2) $x = 3$ mm;
 - 3) $x = 10$ mm;
- Il tempo necessario affinché la concentrazione di farmaco all'uscita della parte di catetere simulata sia stazionaria.

In figura 4.37 vengono illustrate le mappe di concentrazione del farmaco su tre sezioni diverse, per sette istanti temporali: 3.5 s, 6.3 s, 9.1 s, 14.7 s, 20.3 s, 25.9 s e 49 s. Osservando l'immagine in alto a sinistra (A) si osserva come la concentrazione di farmaco raggiunga la superficie a $x = 2$ mm già dopo 3.5 secondi. Il farmaco non è completamente schiacciato verso la parete, ma occupa una zona leggermente più centrale del tubo, dove la velocità è maggiore rispetto alla parete. La concentrazione tuttavia è cinque volte inferiore alla concentrazione massima all'ingresso del catetere al raggiungimento della condizione stazionaria. All'aumentare del tempo (A – G), anche il farmaco schiacciato sulla parete raggiunge la superficie a $x = 2$ mm. Un'altra osservazione riguarda la diffusione trasversale nel tempo: il farmaco diffonde dalle zone in cui è più concentrato a quelle dove la sua concentrazione è inferiore, grazie al gradiente di diffusione spaziale.

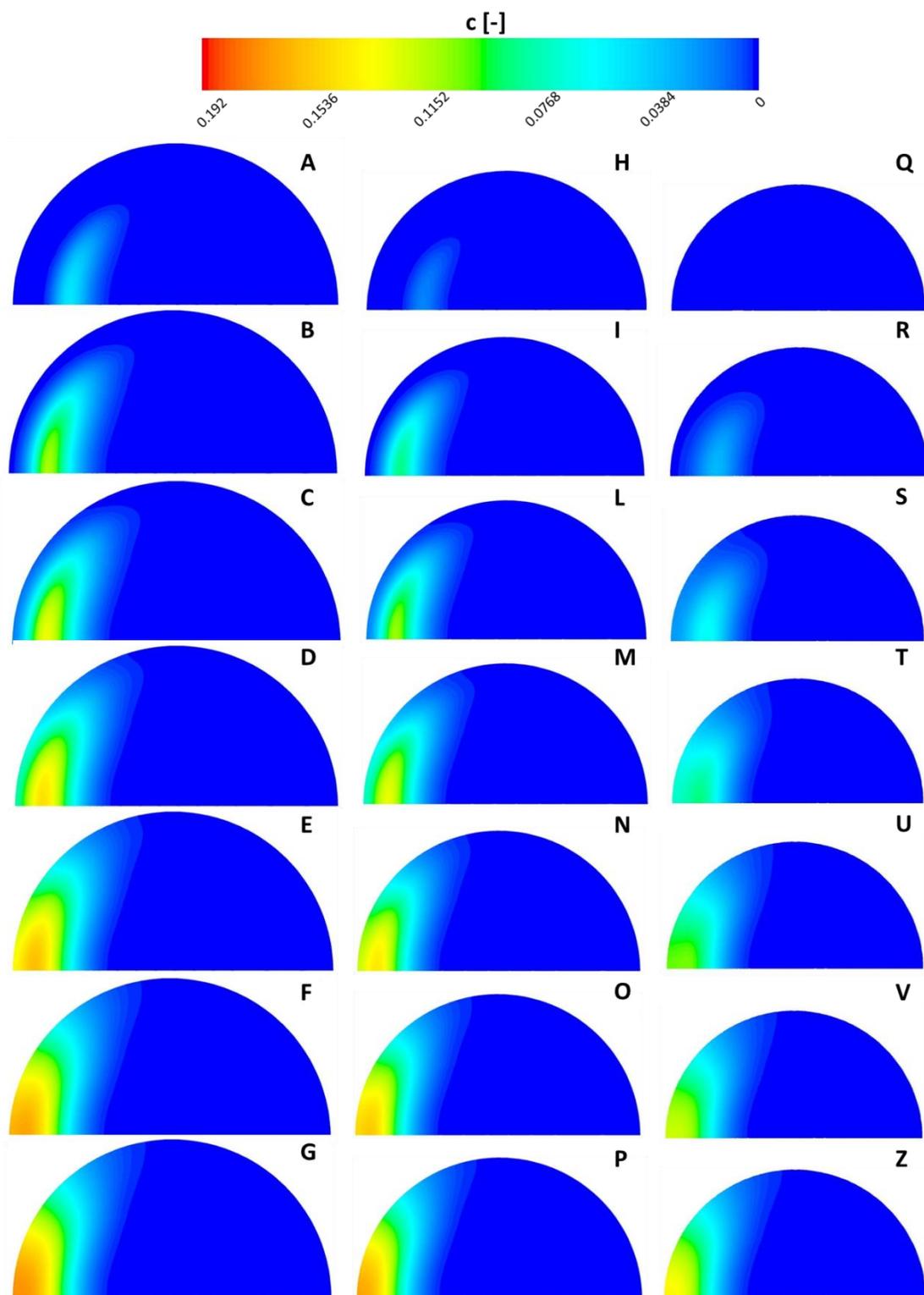


Figura 4.37 – Mappa della frazione in massa di farmaco sulla sezione a $x = 2$ mm dall'ingresso del catetere (A - G); a $x = 3$ mm dall'ingresso (H - P); a $x = 10$ mm dall'ingresso (Q - Z), per diversi istanti temporali: (A, H, Q) $t = 3.5$ secondi; (B, I, R) $t = 6.3$ secondi; (C, L, S) $t = 9.1$ secondi; (D, M, T) $t = 14.7$ secondi; (E, N, U) $t = 20.3$ secondi; (F, O, V) $t = 25.9$ secondi; (G, P, Z) $t = 49$ secondi.

Le stesse considerazioni valgono per le sezioni a $x = 3$ millimetri e $x = 10$ millimetri, fatto salvo che il farmaco impiega un tempo maggiore per raggiungerle.

È stato valutato inoltre il tempo necessario affinché la concentrazione del farmaco all'uscita della parte di catetere analizzata raggiunga la condizione stazionaria.

In figura 4.38 viene mostrata la concentrazione in uscita dal catetere in funzione del tempo. Come si può osservare dal grafico, la curva può essere divisa in tre zone: nella prima, della durata di 3.5 secondi, la concentrazione di farmaco all'uscita è nulla, nonostante all'ingresso del catetere stia entrando farmaco. Nella seconda zona, per il tempo da $t = 3.6$ secondi al tempo $t = 30$ secondi, si osserva un aumento della concentrazione che passa da un valore pari a zero a 0.0105; nella terza zona, compresa tra 30 e 51 secondi, la concentrazione in uscita dal catetere si stabilizza, raggiungendo la condizione stazionaria.

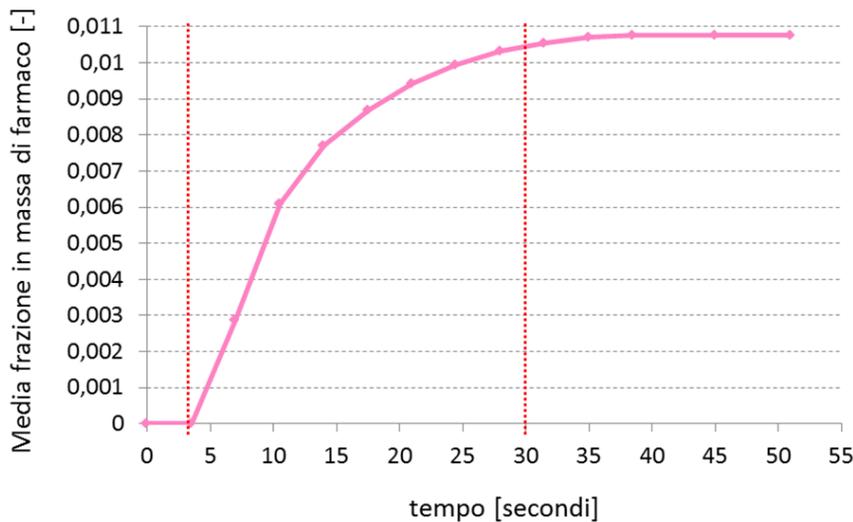


Figura 4.38 – Dinamica della concentrazione di farmaco all'uscita della parte studiata del catetere.

4.8 Conclusioni

Dalle analisi sopra riportate è possibile trarre alcune considerazioni. La prima riguarda la diffusione del farmaco all'interno del dominio considerato: dalla figura 4.37 si può osservare come il farmaco non occupi tutta la sezione del catetere, ma rimanga adeso alla parete, pur essendo presente la diffusione in direzione trasversale. Questo risultato evidenzia che il “Well-Mixed Model” non descrive correttamente comportamento del farmaco all'interno del catetere, in quanto il farmaco e la parenterale all'ingresso del catetere non si miscelano omogeneamente. Il “Well-Mixed Model” inoltre non prevede

uno ZDDT, come invece è pari a 3.5 secondi. Un'altra considerazione riguarda il confronto tra il tempo di attraversamento del farmaco, calcolato con il "Plug-Flow Model" e quello reale: il modello ipotizza un tempo di raggiungimento della condizione stazionaria in uscita, da parte del farmaco pari a:

$$\tau = \frac{V}{Q_P + Q_D} \cong 6.6 \text{ secondi} \quad (4.9)$$

Come si può osservare dal grafico 4.38, il tempo di raggiungimento della condizione stazionaria è pari a 51 secondi, valore di un ordine di grandezza superiore al tempo calcolato attraverso il "Plug-Flow Model".

Analizzando i risultati ottenuti relativi alla diffusione trasversale nel tratto del capillare, si è osservato che il contributo al processo diffusivo è di entità trascurabile rispetto a quello convettivo. Si è deciso quindi stimare analiticamente il tempo necessario all'attraversamento del secondo tratto del catetere da parte del farmaco. Si è osservato dalla simulazione che il tempo necessario a percorrere la parte del capillare analizzata è pari a 0.3 secondi circa, da cui si deduce che il farmaco impiegherà in totale un tempo pari a circa 5 secondi circa a raggiungere l'uscita dell'intero catetere.

Il tempo totale di attraversamento del sistema costituito dal connettore e dal catetere è pari a circa 52 minuti, di cui 51 minuti per il connettore e 1 minuto circa per il catetere. Il catetere analizzato non contribuisce quindi in maniera significativa al tempo di attraversamento del farmaco della linea di infusione. Pertanto il ritardo di somministrazione del farmaco riscontrato nel reparto di patologia neonatale dell'ospedale A. Manzoni di Lecco è principalmente attribuibile al connettore, e in particolare alla configurazione dei tubi di ingresso della parenterale e del farmaco: a causa della velocità della parenterale maggiore di due ordini di grandezza rispetto a quella del farmaco, quest'ultimo rimane adeso alla parete del connettore, raggiungendo il paziente in tempi elevati. La struttura del connettore pertanto non agevola il miscelamento delle due specie causando ritardi nella somministrazione del farmaco. A seguito dei risultati ottenuti, sarebbe necessario ideare e progettare la geometria di un nuovo dispositivo che consenta di avere un maggiore miscelamento della parenterale e del farmaco e ridurre i tempi di somministrazione del farmaco al paziente.

4.9 Analisi preliminare della geometria del connettore modificata

Alla luce dei risultati ottenuti e avendo evidenziato le criticità del connettore utilizzato, si sono ipotizzate soluzioni progettuali differenti, con l'ausilio di simulazioni numeriche, al fine di minimizzare il tempo di attraversamento del farmaco. A tal proposito, in particolare sono state realizzate simulazioni esplorative su due geometrie modificate, mantenendo le medesime condizioni al contorno specificate per lo studio del connettore oggetto della tesi. La prima delle due geometrie analizzata è stata disegnata partendo dal connettore oggetto dello studio, riducendo il volume di priming del quadrifoglio di 5 volte rispetto al connettore precedentemente studiato e modificando la posizione degli ingressi. Sono state invece mantenute invariate le dimensioni relative ai tubi di ingresso e di uscita del connettore. La geometria oggetto dello studio è riportata in figura 4.39. La seconda geometria invece è stata realizzata riducendo la dimensione del tubo di uscita da un diametro di 2 mm a un diametro pari a 0.4 mm, con lo scopo di migliorare il miscelamento del farmaco con la parenterale nel volume a monte del tubo di uscita del connettore e in ultima analisi ridurre il tempo di attraversamento dell'intero connettore. In figura 4.40 è riportata la seconda geometria realizzata. Data la simmetria del dispositivo, le simulazioni sono state condotte su metà dominio.

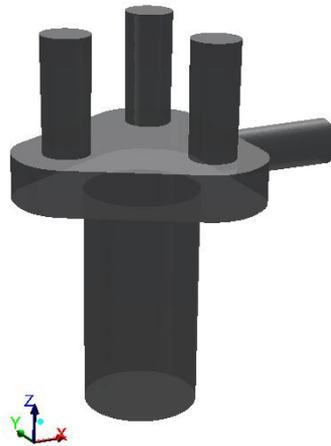


Figura 4.39 – Rappresentazione tridimensionale della prima geometria modificata del connettore.



Figura 4.40 – Rappresentazione tridimensionale della seconda geometria modificata del connettore.

In figura 4.41 è riportata la mappa della concentrazione di farmaco sul piano di simmetria della prima geometria, in condizioni stazionarie. Come si può osservare, il farmaco viene “schiacciato” sulla parete dalla parenterale che ha velocità due ordini di grandezza maggiore rispetto al farmaco, come nel connettore oggetto di studio della tesi. Questo impedisce il miscelamento con la parenterale stessa. I filetti di fluido al centro del tubo che hanno velocità maggiore trasportano la parenterale, mentre quelli vicini alla parete, più lenti, trasportano il farmaco. Questo significa che, nonostante la parenterale e il farmaco attraversino lo stesso dispositivo per giungere al paziente, la parenterale raggiungerà l’uscita del connettore in un tempo inferiore rispetto al farmaco, come accade con il connettore precedentemente analizzato.

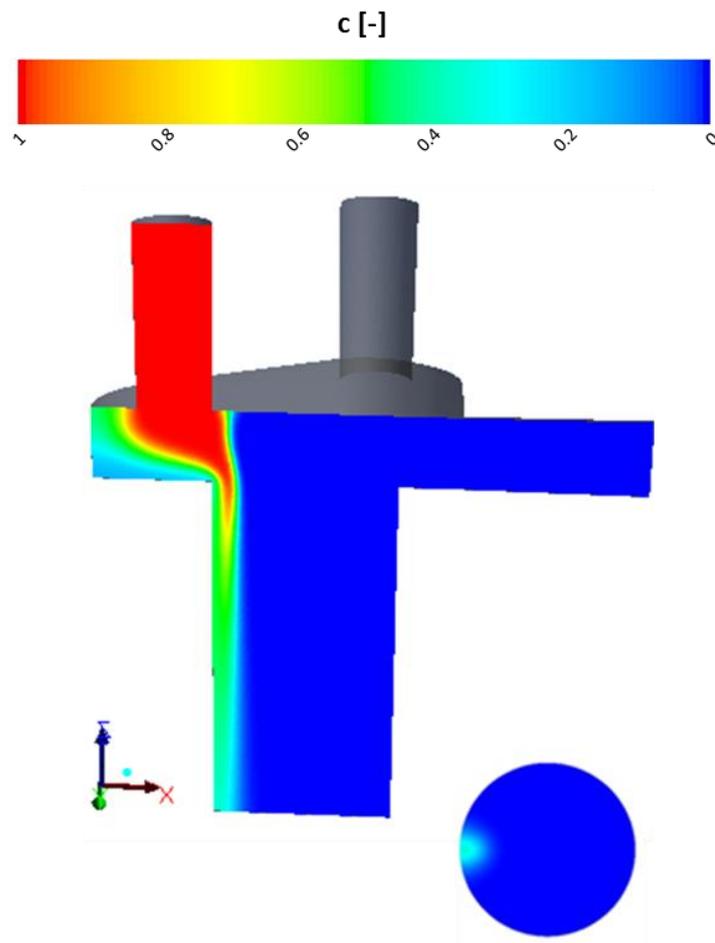


Figura 4.41 – Mappa colorimetrica della concentrazione di farmaco sul piano di simmetria della prima geometria modificata. In basso a destra dettaglio della concentrazione sull'uscita del connettore.

In figura 4.42 è riportata la mappa colorimetrica della concentrazione di farmaco nella seconda geometria analizzata. Anche in questo caso il farmaco non si miscela omogeneamente con la parenterale, rimanendo confinato in una zona ridotta del tubo di uscita. Tuttavia, come già accennato precedentemente, la sezione del tubo di uscita della seconda geometria è ridotta del 96% circa. Di conseguenza la velocità del fluido nel tubo di uscita è maggiore nella seconda geometria, riducendo i tempi di attraversamento del connettore. Come si può inoltre osservare dal dettaglio in basso a destra della figura 4.42, che rappresenta la mappa colorimetrica della concentrazione di farmaco sulla superficie di uscita della geometria, il farmaco è concentrato in una ridotta zona della sezione ma, a differenza del connettore e della prima geometria modificata, esso non è adeso alla parete ma leggermente spostato verso il centro: tanto più il farmaco si trova nel centro del tubo, tanto maggiore sarà la velocità con cui esso viene trasportato all'uscita.

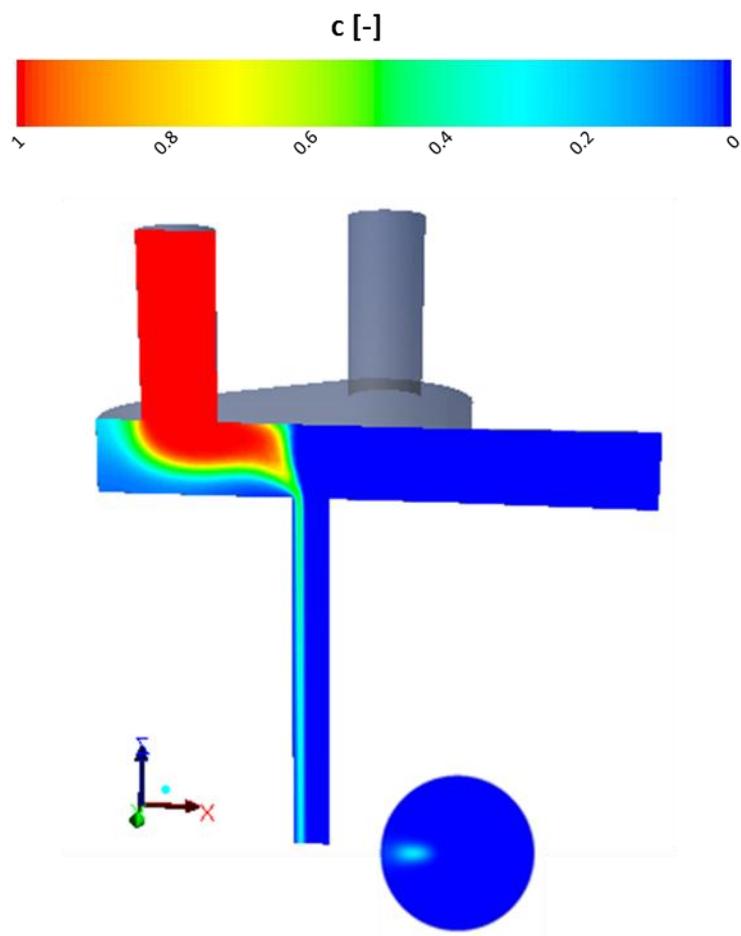


Figura 4.42 – Mappa colorimetrica della concentrazione di farmaco sul piano di simmetria della seconda geometria modificata. In basso a destra dettaglio della concentrazione sull'uscita del connettore.

In figura 4.43 è riportato il confronto tra la frazione in massa lungo l'asse di simmetria sulla superficie di uscita, in funzione del raggio normalizzato: la curva verde rappresenta l'andamento della concentrazione sul connettore oggetto dei precedenti paragrafi della tesi, la curva rossa l'andamento della concentrazione sulla prima geometria modificata e quella azzurra sulla seconda geometria modificata. Come si può osservare, la frazione in massa sull'asse di simmetria della superficie di uscita presenta un valore massimo del 44% e 36% maggiore rispettivamente nella prima geometria modificata e nella seconda, rispetto al connettore precedentemente descritto.

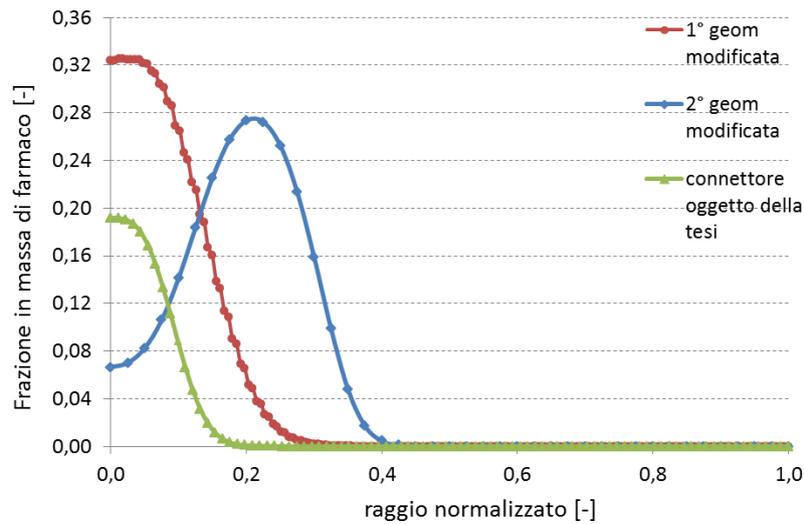


Figura 4.43 – Confronto dell’andamento della frazione in massa di farmaco sull’asse di simmetria della superficie di uscita, in funzione del raggio normalizzato, tra tre differenti geometrie: connettore precedentemente analizzato (curva verde); prima geometria modificata (curva rossa); seconda geometria modificata (curva azzurra).

Le due geometrie modificate dunque rappresentano un punto di partenza nel miglioramento del trasporto del farmaco, tuttavia i risultati ottenuti non sono ancora sufficienti: l’obiettivo finale rimane quello di realizzare una geometria che garantisca una media della concentrazione omogenea di farmaco in uscita dal connettore. Ciò garantirebbe una media della concentrazione di farmaco sull’uscita pari a 0.5, al fine di avere un completo miscelamento e in ultima analisi un trasporto di farmaco ottimizzato, efficiente ed efficace.

CAPITOLO 5

***Conclusioni e
sviluppi futuri***

5.1 Conclusioni

I reparti di terapia intensiva neonatale ospitano pazienti neonati, spesso nati prematuri, che si trovano in condizioni critiche e necessitano quindi di farmaci sedativi, analgesici, vasoattivi o inotropici, infusi attraverso un catetere venoso centrale [33]. La somministrazione precisa e controllata è essenziale per mantenere la stabilità emodinamica e ottenere gli effetti desiderati a seguito di un'infusione [27]. A causa del ridotto peso del paziente, i farmaci sono somministrati concentrati e a basse portate. Il sistema di infusione è costituito da una o più pompe a siringa per la somministrazione continua di farmaci, una pompa peristaltica che infonde la parenterale composta dai principi nutritivi di cui il paziente necessita, tubi di estensione che collegano le siringhe ad un connettore a vie multiple. Il connettore consente di somministrare più farmaci attraverso un solo accesso via catetere venoso. Il sistema descritto risulta essere di semplice utilizzo[1], tuttavia diversi clinici hanno osservato effetti indesiderati sul paziente durante le infusioni, tra cui ritardi nei tempi di somministrazione e boli di farmaci improvvisi e inaspettati.

Nell'ambito di questo lavoro di tesi si sono analizzati i componenti della linea di infusione utilizzati dal reparto di patologia neonatale dell'ospedale A. Manzoni di Lecco, con il quale il LaBS collabora. Lo scopo è stato valutare quali componenti siano le fonti delle problematiche riscontrate. Innanzitutto è stato verificato il corretto funzionamento della pompa a siringa: attraverso prove sperimentali sull'infusione di un fluido in funzione nel tempo si è valutato il funzionamento della pompa in diverse condizioni. Gli esperimenti hanno evidenziato un errore massimo tra la portata impostata sulla pompa e quella infusa pari al 11% circa.

Inoltre, è stata valutata la compliance dei tubi di estensione: è stato progettato un semplice set-up sperimentale per calcolare la compliance del tubo di estensione comunemente utilizzato dal reparto di patologia neonatale dell'ospedale A. Manzoni di Lecco. Il valore ottenuto, pari a 1.944 $\mu\text{l}/\text{mmHg}$, è tale da non apportare boli di farmaco significativi al paziente a seguito di una variazione di pressione nella linea di infusione. Dagli esperimenti riportati in letteratura viene dimostrato come il ZDDT associato ad un valore di compliance come quello misurato possa essere al massimo dell'ordine di pochi secondi. Poichè le infusioni in terapia intensiva neonatale hanno una durata minima di diverse ore, il contributo della compliance del tubo analizzato sullo ZDDT risulta dunque irrilevante.

Poichè non sono stati riscontrati malfunzionamenti importanti associati alla pompa e al tubo di estensione, è stato quindi valutato il trasporto del farmaco e della parenterale all'interno del connettore all'interno del quale confluiscono le diverse portate di farmaco e soluzione parenterale, che tramite il catetere venoso raggiungono poi il paziente. In particolare, il connettore analizzato permette il convogliamento di tre farmaci e della parenterale infusi simultaneamente in un unico catetere. Sono state effettuate simulazioni fluidodinamiche al fine di studiare il campo di moto all'interno del connettore e simulazioni diffusive per valutare la diffusione trasversale e longitudinale e il tempo necessario al raggiungimento dell'uscita del connettore da parte del farmaco. Le prove condotte simulano l'infusione della parenterale e un farmaco, con portate rispettivamente pari a 10 ml/h e 0.1 ml/h. I risultati ottenuti dalle simulazioni fluidodinamiche indicano la presenza di zone all'interno del connettore in cui la velocità dei fluidi è prossima a zero; si evidenzia inoltre come il flusso della parenterale, la cui portata è due ordini di grandezza maggiore rispetto a quella del farmaco, confina quest'ultimo in un volume ristretto del connettore adeso alla parete, dove la velocità è circa un ordine di grandezza inferiore rispetto alla velocità massima nel connettore. I risultati delle simulazioni diffusive indicano che il miscelamento per convezione di farmaco e parenterale è assai ridotto, sia a causa del divario tra le velocità delle due specie che dell'elevato volume di priming del connettore. La diffusione assiale e trasversale inoltre non contribuisce in maniera significativa al miscelamento dei due fluidi. Il tempo di attraversamento del connettore da parte del farmaco risulta dunque pari a 51 minuti. Il valore trovato risulta essere maggiore del tempo calcolato attraverso il modello analitico "Plug-Flow Model" (20 min), comunemente usato per stimare il tempo di attraversamento del farmaco nei dispositivi da parte dei reparti di terapia intensiva neonatale.

Infine, è stata condotta un'analisi computazionale sul catetere, per valutare il tempo di attraversamento del farmaco. Come per il connettore, farmaco e parenterale all'interno del catetere non si miscelano completamente: il farmaco rimane "schiacciato" sulla parete del catetere, generando un tempo di attraversamento maggiore di quello calcolato analiticamente con il "Plug-Flow Model". Il tempo di attraversamento è pari a 55 secondi circa, pertanto si deduce che il catetere non contribuisce in maniera significativa al tempo di somministrazione del farmaco nella linea di infusione. Si conclude quindi che il ritardo

di somministrazione del farmaco riscontrato nel reparto di patologia neonatale dell'ospedale A. Manzoni di Lecco è principalmente attribuibile al connettore.

5.2 Sviluppi futuri

La presente indagine si deve intendere come punto di partenza e termine di confronto per analisi successive inerenti al trasporto di farmaci attraverso un connettore. Una limitazione di questo lavoro riguarda l'impossibilità di confrontare i risultati ottenuti dalle simulazioni computazionali con valori riportati in letteratura relativi ad analisi computazionali su altre geometrie di connettori.

In letteratura inoltre non sono presenti modelli analitici che descrivano il trasporto di una specie per convezione e diffusione, in un sistema analogo a quello studiato nel presente lavoro, con le condizioni al contorno utilizzate. I modelli "Plug-Flow Model" e "Well-Mixed Model" infatti non descrivono correttamente il trasporto del farmaco all'interno del connettore: il primo non prende in considerazione i fenomeni diffusivi e convettivi che avvengono all'interno del sistema, il secondo ipotizza un miscelamento omogeneo tra i due fluidi, senza tenere conto del ZDDT.

Le analisi computazionali descritte in questo lavoro di tesi hanno permesso di valutare la dinamica del trasporto di un farmaco all'interno della linea di infusione in modo accurato e con tempistiche ragionevoli, compatibilmente con le risorse computazionali disponibili. In futuro, sarebbe interessante valutare l'influenza della portata di farmaco per la geometria analizzata, al fine di verificare se il trasporto del farmaco può essere accelerato grazie ad una ottimale combinazione di portate. Inoltre, sarebbe altrettanto interessante poter analizzare la dinamica del trasporto attraverso la linea di infusione per farmaci con un diverso valore del coefficiente di diffusione, al fine di valutare la dipendenza dal tempo di raggiungimento dell'uscita del connettore rispetto alla diffusività dei farmaci.

Infine, sarebbe opportuno, alla luce dei risultati ottenuti e avendo capito quali sono le criticità del connettore utilizzato, riprogettare il dispositivo, con l'ausilio di simulazioni numeriche, al fine di minimizzare il tempo di attraversamento del farmaco. Dalle simulazioni esplorative condotte su due geometrie modificate si evidenzia come l'ottimizzazione della geometria del connettore presenti delle complessità. Dalle analisi computazionali attuate e dagli esperimenti riportati in letteratura [27, 31, 32, 33] viene sottolineata l'esigenza di minimizzare il volume di priming del connettore, di massimizzare

l'area di contatto tra i due fluidi nella camera di miscelamento e quindi la diffusione nel connettore, al fine di ridurre i tempi di attraversamento del connettore da parte del farmaco. La riduzione del volume di priming potrebbe essere realizzata diminuendo il volume del "quadrifoglio" della camera di miscelamento. Tuttavia la geometria deve risultare facilmente realizzabile in serie e a basso costo, ad esempio per stampaggio, poichè i connettori sono usa e getta e sostituiti quotidianamente. Il volume di priming potrebbe essere ridotto anche diminuendo le dimensioni dei tubi di ingresso e di uscita del connettore, come dimostrato con la simulazione esplorativa sulla seconda geometria modificata. Una sezione ridotta del tubo di uscita consentirebbe di aumentare la velocità del flusso miscelato di farmaco e parenterale a parità di altre condizioni, riducendo i tempi di attraversamento del connettore. Tuttavia è necessario ideare un dispositivo che consenta di utilizzare attacchi standard (luer) per collegare il connettore con i tubi di estensione e il catetere.

Alcune possibili soluzioni riguardano la modifica della geometria del connettore, in particolare l'ottimizzazione della configurazione dei tubi predisposti per i farmaci, al fine di evitare lo "schiacciamento" del farmaco sulla parete del connettore. Un'altra soluzione possibile prevede l'inserimento di un mixer passivo per aiutare il miscelamento del farmaco con la parenterale. La combinazione di tutte le soluzioni sopra elencate inoltre condurrebbe all'ideazione di un dispositivo in grado di massimizzare il trasporto del farmaco.

I risultati riportati dimostrano come la soluzione al problema di un efficace ed efficiente trasporto di farmaco nel connettore non sia immediata. Ulteriori analisi andrebbero dunque sviluppate, al fine di ideare un dispositivo che riduca i tempi di trasporto di farmaco al suo interno, compatibilmente con i costi e le difficoltà produttive.

Alla luce dei risultati ottenuti e poichè allo stato attuale non sono presenti soluzioni ottimali, lo sviluppo di un nuovo design di connettore, in grado di migliorare il miscelamento dei farmaci con la parenterale, consentirebbe di avere un notevole effetto sulla dinamica di infusione di farmaci in pazienti criticamente malati.

APPENDICE

A.1 – USER DEFINED FUNCTION - Profilo di velocità parabolico stazionario

```
# include "udf.h"

/* USER DEFINED FUNCTION - FLUENT 12.1 - Profilo di velocità
parabolico*/

DEFINE_PROFILE (inlet_par, thread, nv)
{
face_t f;
real x;
real y;
real a[ND_ND];
real vel1 = 0.01015;
real vel3 = 0.0001015;
real r = 0.00041744;
real r2 = (pow((r),2));
begin_f_loop (f,thread)
{
F_CENTROID(a,f,thread);
x=a[0];
y=a[1];
if (y < 0.0012)
    {F_PROFILE(f,thread,nv)= - (vel3/r2)* ( pow((x +
0.0024),2) + pow((y),2) ) + vel3;}
else
    {F_PROFILE(f,thread,nv)= - (vel1/r2)* ( pow((x),2) +
(pow((y - 0.0024),2) ) + vel1;}
}
end_f_loop (f,thread)
}
```

A.2 – USER DEFINED FUNCTION - Profilo di concentrazione tempo-variante

```
#include "udf.h"

/*USER DEFINED FUNCTION - FLUENT 12.0 - Profilo di
concentrazione tempo-variante*/

real x;
real y;
double A[2751];
double B[2751];
double C[2751];
double D[2751];
double E[2751];
double F[2751];
double G[2751];

DEFINE_PROFILE(mass_fraction_profile, thread, i)
{
    int n_iter = RP_Get_Integer ("time-step");
    real a[ND_ND];
    face_t f;
    begin_f_loop(f,thread)
    {
        F_CENTROID(a,f,thread);
        x=a[0];
        y=a[1];

        A[0]=0;
        ...
        A[574]=0;
        A[575]=1.0072415829258299e-016;
        A[576]=-3.3320680062628065e-016;
        A[577]=4.7942813309327026e-016;
        ...
        A[2750]=2.8716971778716105e+06;

        B[0]=0;
        ...
        B[574]=0;
        B[575]=-1.631687481651067800000000e-019;
        B[576]= 4.917197871783927100000000e-019;
        B[577]=-5.076187879288446600000000e-019;
        ...
        B[2750]=-7.8637933985312438e+03;

        C[0]=0;
```

```

...
C[575]=0;
C[576]=-2.78056734050178530e-022;
C[577]= 1.63800481936445130e-022;
...
C[2750]= 6.21921367372936910e+0;

D[0]=0;
...
D[574]=0;
D[575]=-3.38624449773955580e-026;
D[576]= 7.32439229444383340e-026;
D[577]=-7.29397348785878580e-027;
...
D[2750]=-2.032072140589787e-03;

E[0]=0;
...
E[574]=0;
E[575]= 5.69968021347542560e-030;
E[576]=-8.15499869529818940e-030;
E[577]=-3.76045513529224650e-030;
...
E[2750]= 2.74653694143429570e-07;

F[0]=0;
...
F[574]=0;
F[575]=-4.6349818393858920e-034;
F[576]= 8.34553399118612910e-035;
F[577]= 1.47589078589402090e-034;
...
F[2750]=-1.03365849386857780e-011;

G[0]=0;
...
G[574]=0;
G[575]= 1.37374301362866510e-038;
G[576]= 3.17941974678376670e-038;
G[577]= 4.91625325656247240e-038;
...
G[2750]= 9.99999999999999780e-01;

    if (n_iter < 2751)
        {F_PROFILE(f,thread,i) = A[n_iter] *
( pow((pow((x + 0.0024), 2))+(pow((y), 2))), 6) )+ B[n_iter] *
( pow((pow((x + 0.0024), 2)) + (pow((y), 2))), 5) ) + C[n_iter]
* ( pow((pow((x + 0.0024), 2)) + (pow((y), 2))), 4) ) +D
[n_iter] * ( pow((pow((x + 0.0024), 2)) + (pow((y), 2))), 3) )

```

```
+ E[n_iter] * ( pow(((pow((x + 0.0024),2) ) +  
(pow((y),2))),2) ) + F[n_iter] * ( ((x + 0.0024),2) ) + (   
pow((y),2) ) +G [n_iter];}  
    else  
        {F_PROFILE(f,thread,i)= 1;}  
    end_f_loop (f,thread)  
}  
}
```

A.3 – MATLAB - Concatenamento dei coefficienti per l'UDF tempo-variante

```
%% Concatenamento dei coefficienti per l'UDF tempo-variante -
MATLAB
A=A';
B=B';
C=C';
D=D';
E=E';
F=F';
G=G';
H=0:5905;
H=H';

Acoeff = num2str(A, '%1000.60e\n');
Bcoeff = num2str(B, '%1000.60e\n');
Ccoeff = num2str(C, '%1000.60e\n');
Dcoeff = num2str(D, '%1000.60e\n');
Ecoeff = num2str(E, '%1000.60e\n');
Fcoeff = num2str(F, '%1000.60e\n');
Gcoeff = num2str(G, '%1000.60e\n');
Hcoeff = num2str(H, '%d');

i={'A['};
n={'B['};
o={'C['};
p={'D['};
q={'E['};
r={'F['};
s={'G['};
l={']='};
m={';'};

Agiusti=strcat(i,Hcoeff,l,Acoeff,m);
Bgiusti=strcat(n,Hcoeff,l,Bcoeff,m);
Cgiusti=strcat(o,Hcoeff,l,Ccoeff,m);
Dgiusti=strcat(p,Hcoeff,l,Dcoeff,m);
Egiusti=strcat(q,Hcoeff,l,Ecoeff,m);
Fgiusti=strcat(r,Hcoeff,l,Fcoeff,m);
Ggiusti=strcat(s,Hcoeff,l,Gcoeff,m);
```

A.4 – MATLAB – Funzione per l'interpolazione polinomiale dei profili di concentrazione tempo-varianti

```
%% Funzione per l'interpolazione polinomiale dei profili di
concentrazione tempo-varianti
```

```
function [coord_y,dop,PF,C,D]=INLET_RAMPA
```

```
j=1;
```

```
    for i=1:1:2500
```

```
        M=dlmread(['export-51-mm-' num2str(i)], '',
1, 0)
```

```
        coord_y(:,j)=M(:,3);
```

```
        dop(:,j)=M(:,4);
```

```
        C(:,1)=coord_y(:,j);
```

```
        D(:,1)=dop(:,j);
```

```
        P=polyfit(C,D,6);
```

```
        P=P';
```

```
        f=polyval(P,C)
```

```
        figure(j)
```

```
        plot(C,D,'o',C,f)
```

```
        PF(:,j)=P(:,1);
```

```
        j=j+1;
```

```
    end
```

BIBLIOGRAFIA

- [1] R. I. Cook, Syringe pump assemblies and the natural history of clinical technology, 2000, *Can J Anesth*, editorials, 929-931.
- [2] R. I. Cook, D. D. Woods, M. B. Howie, J. C. Horrow, D. M. Gaba, Unintentional delivery of vasoactive drugs with an electromechanical infusion device, 1992, *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 6: 238-244.
- [3] A. M. Aronov, Z. N. Mel'nichenko, A. V. Stepkin, Experience in development of an infusion syringe pump, 2007, *Biomedical Engineering*, 41, 4: 203-204.
- [4] M. Weiss, J. Fischer, T. Neff, O. Baenziger, The effect of syringe plunger design on drug delivery during vertical displacement of syringe pumps, 2000, *Anaesthesia*, 55: 1094-1098.
- [5] <http://www.vygon.com/en/products/>, 25/02/2012.
- [6] <http://www.carefusion.com/medical-products/>, 10/01/2011.
- [7] <http://www.neocare.de/en/disposables-for-infusionstherapy.html>, 25/02/2012.
- [8] <http://www.churchillmedicalsyste.ms.com/> , 25/02/2012.
- [9] <http://www.mhra.gov.uk/Publications/>, 25/02/2012.
- [10] <http://www.vygon.com/en/products/>, 25/02/2012.
- [11] <http://www.hrmedical.com/iv-tubing/>, 25/02/2012.
- [12] P. A. Lönnqvist How continuous are continuous drug infusions?, 2000, *Intensive Care Med*, 26: 660-661.
- [13] M. Weiss, T. Neff, A. Gerber, J. Fischer, Impact of infusion line compliance on syringe pump performance, 2000, *Paediatric Anaesthesia*, 10: 595-599.
- [14] M. Weiss, M. I. Hug, T. Neff, J. Fischer, Syringe size and flow rate affect drug delivery from syringe pumps, 2000, *Can J Anesth*, 47: 10, 1031-1035.
- [15] D. W. Kim, D. J. Steward The effect of syringe size on the performance of an infusion pump, 1999, *Paediatric Anaesthesia* , 9: 335-337.

- [16] P. J. Vanelderen, F. M. Soetens, M. A. Soetens, H. J. Janssen, A. M. De Wolf, Hypoglycemia caused by siphoning of an insulin infusion, 2007, *Journal of Clinical Anesthesia*, 19, 251-255.
- [17] D. Deckert, C. Buerkle, A. Neurauter, P. Hamm, K. H. Lindner, V. Wenzel, The effects on multiple infusion line extensions on occlusion alarm function of an infusion pump, 2009, *Anesthesia & Analgesia*, 108, 2: 518-520.
- [18] H. Kern, A. Kuring, U. Redlich, U. R. Döpfmer, N. M. Sims, C. D. Spies, W. J. Kox, Donward movement of syringe pumps reduces syringe output, 2001, *British Journal of Anaesthesia*, 86 (6): 828-831.
- [19] P. A. Lönnqvist, B. Löfqvist, Design flaw can convert commercially available continuous syringe pumps to intermittent bolus injectors, 1997, *Intensive Care Med*, 23: 998-1001.
- [20] H. Igarashi, Y. Obata, Y. Nakajima, T. Katoh, K. Morita, S. Sato, Syringe pump displacement alters line internal pressure and flow, 2005, *Can J Anesth*, 52: 7, 685-691.
- [21] M. Weiss, O. Bänziger, T. Neff, S. Fanconi, Influence of infusion line compliance on drug delivery rate during acute line loop formation, 2000, *Intensive Care Med*, 26: 776-779.
- [22] T. A. Neff, J. E. Fischer, G. Schulz, O. Baenziger, M. Weiss, Infusion pump performance with vertical displacement: effect of syringe pump and assembly type, 2001, *Intensive Care Med*, 27: 287-291.
- [23] J. Tokumine, K. Sugahara, K. Nitta, T. Fuchigami, M. Abe, K. Gushiken, M. Oda, H. Okayama, Aberrant halt of syringe pump motion: an improved system to prevent false setting of the syringe, 2006, *Journal of Anesthesia*, 20: 118-121.
- [24] R. S. Murphy, S. J. Wilcox, High risk infusions – accuracy compromised by changes in patient venous pressure, 2009, *Journal of Medical Engineering & Technology*, 33, 6: 470-474.
- [25] T. Rakza, A. Richard, A. C. Lelieur, I. Villaume, A. Huyghe, C. Nempont, L. Storme, Factors altering low-flow drug delivery using syringe pumps: consequences on vasoactive drug infusion in preterm infant, 2005, *Archives de pédiatrie*, 12, 548-554.
- [26] T. Neff, J. Fischer, S. Feher, O. Baenziger, M. Weiss, Start-up delays of infusion syringe pumps, 2001, *Paediatric Anaesthesia*, 11: 561-565.

- [27] M. A. Lovich, J. Doles, R. A. Peterfreund, The impact of carrier flow rate and infusion set dead-volume on the dynamics of intravenous drug delivery, 2005, *Anesth Analg*, 100: 1048-1055.
- [28] M. A. Lovich, M. E. Kinnealley, N. M. Sims, R. A. Peterfreund, The delivery of drugs to patients by continuous intravenous infusion: modeling predicts potential dose fluctuations depending on flow rates and infusion system dead volume, 2006, *Anesth Analg*, 102: 1147-1153.
- [29] H. Ma, M. A. Lovich, R. A. Peterfreund, Quantitative analysis of continuous intravenous infusions in pediatric anesthesia: safety implications of dead volume, flow rates, and fluid delivery, 2011, *Pediatric Anesthesia*, 21, 78-86.
- [30] D. Lannoy, B. Décaudin, S. Dewulf, N. Simon, A. Secq, C. Barthélémy, B. Debaene, P. Odou, Infusion set characteristics such as antireflux valve and dead-space volume affect drug delivery: an experimental study designed to enhance infusion sets, 2010, *Anesthesia & Analgesia*, 111, 6: 1427-1431.
- [31] D. S. Levi, N. Peterson, S. D. Shah, B. Rakholia, A. Haught, G. Carman, Connecting multiple low-flow intravenous infusions in the newborn: Problems and possible solutions, 2010, *Pediatr Crit Care Med*, 11, 2: 275-281.
- [32] D. R. Moss, K. Bartels, G. L. Peterfreund, M. A. Lovich, N. M. Sims, R. A. Peterfreund, An In Vitro Analysis of Central Venous Drug Delivery by Continuous Infusion: The Effect of Manifold Design and Port Selection, 2009, *Anesthesia & Analgesia*, 109, 5: 1524-1529.
- [33] K. Bartels, D. R. Moss, R. A. Peterfreund, An analysis of Drug Delivery Dynamics via a Pediatric Central Venous Infusion System: Quantification of Delays in Achieving Intended Doses, 2009, *Anesth Analg*, 109: 1156-1161.
- [34] B. Décaudin, S. D. Pharm, D. Lannoy, N. Simon, A. Secq, C. Barthélémy, B. Debaene, P. Odou, Impact of multi-access infusion devices on *in vitro* drug delivery during multi-infusion therapy, 2009, *Anesthesia & Analgesia*, 109, 4: 1147-1155.
- [35] Pompa Siringa Asena™ CC – Istruzioni per l'uso, Alaris® Medical System.
- [36] P. V. Dankwerts Continuous flow systems. Distribution of residence times, 1953, *Chem. Engng Sci.*, 2, 1-13.
- [37] Constantino ML. Dispense del corso di progettazione di sistemi di supporto alla vita, a.a. 2010-2011.

- [38] Dubini G., Appunti del corso di biofluidodinamica, 2009, Politecnico di Milano.
- [39] F.Savino, M. Marengo, R. Miniero, Nutrizione parenterale in pediatria, 2009, Springer.
- [40] G. Zou, Z. Liu, C. Wang, Flow injection analysis methods for determination of diffusion coefficients, 1997, *Analytica Chimica Acta*, 350, 359-363.
- [41] G. Gerhardt, R. N. Adams, Determination of diffusion coefficients by flow injection analysis, 1982, *Anal. Chem.*, 54, 2618-2620.
- [42] K. Ekambara, J. B. Joshi, Axial mixing in laminar pipe flow, 2004, *Chemical Engineering Science*, 59, 3929-3944.
- [43] Ansys Icem CFD 12.0 User Manual, 2009, Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA.
- [44] Ansys Fluent 12.0 User Defined Function Manual, 2009, Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA.